

Outcome-Prognose nach Herz-Kreislaufstillstand mittels cCT

—

**Bestimmung der relativen Gehirndichte und Quantifizierung des
Hirnödems als altersadjustiertes Verhältnis des Liquorraums zum
Hirngewebe**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Michelle Jakob
geboren am 31.01.1991 in Kassel

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Thomas E. Mayer

Leiter, Sektion Neuroradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena

2. Prof. Dr. med. Karl-Titus Hoffmann

Leiter der Abteilung Neuroradiologie,
Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

3. Priv. Doz. Dr. med. Rüdiger Pfeifer

Klinik für Innere Medizin I,
Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.10.2018

Widmung

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Widmung.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	10
1 Einleitung.....	14
1.1 Die hypoxisch - ischämische Enzephalopathie.....	14
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Herz-Kreislaufstillstands.....	14
1.1.2 Pathomechanismen der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie.....	15
1.1.3 Entstehung eines Hirnödems.....	16
1.1.4 Klinik der hypoxisch - ischämischen Enzephalopathie.....	16
1.1.5 Diagnostik und Prognose.....	17
1.1.5.1 Demografische Parameter.....	17
1.1.5.2 Klinisch neurologische Befunde.....	18
1.1.5.3 Elektrophysiologische Untersuchungsbefunde.....	18
1.1.5.4 Biochemische Parameter.....	19
1.1.5.5 Bildgebende Verfahren.....	20
1.1.6 Postreanimationsbehandlung.....	21
1.2 Methodische Grundlagen.....	22
1.2.1 Computertomografie.....	22
1.2.2 Technische Grundlagen der Grey-White-Matter Ratio.....	22
1.3 Fragestellungen und Ziele.....	23
2 Methoden.....	26
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....	26
2.2 Studienkollektiv.....	27
2.2.1 Demografische Daten und Patientenkollektiv.....	27
2.2.2 Einteilung des Studienkollektivs in Gruppen.....	28
2.3 Messmethode.....	29

2.3.1	Geräte und Software.....	29
2.3.2	Erhebung absoluter Dichtewerte und Bildung von Dichtequotienten.....	30
2.3.3	Quantifizierung des Hirnödems.....	35
2.4	Statistische Analysen.....	37
2.4.1	Angewandte statistische Untersuchungen.....	37
2.4.2	Grundlagen der binär logistischen Regressionsanalyse.....	38
2.4.3	Anwendung der binär logistischen Regressionsanalyse.....	41
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Charakteristik des Studienkollektivs.....	42
3.2	Messergebnisse.....	44
3.2.1	absolute Dichtemesswerte definierter Interessensregionen im Vergleich...	44
3.2.2	Hirnödem-Messwerte im Vergleich.....	48
3.3	Einflussgrößen.....	50
3.3.1	Einflussgrößen auf die Messwerte der relativen Hirndichte.....	50
3.3.2	Einflussgrößen auf die Messwerte des relativen Hirnödems.....	52
3.4	Univariate Outcome-Prognose anhand ausgewählter CT-Parameter.....	54
3.4.1	Univariate Prognose des Versterbens.....	54
3.4.2	Univariate Prognose eines schlechten neurologischen Outcome's.....	59
3.5	CT-Parameter im Vergleich; Patienten bestmöglichen neurologischen Outcome's versus gesunde Kontrollprobanden.....	64
3.6	Zeitliche Dynamik der GWR-Werte.....	64
3.7	Bivariate Outcome-Prognose mittels ausgewählter CT-Parameter.....	66
3.7.1	Prognose des Versterbens.....	66
3.7.1.1	Prätestäquivalenz.....	66
3.7.1.2	Modell zur Prognose des Versterbens - Überblick.....	66
3.7.1.3	Modell zur Prognose des Versterbens im Detail.....	67
3.7.2	Prognose eines schlechten neurologischen Outcome's.....	72
3.7.2.1	Prätestäquivalenz.....	72
3.7.2.2	Modell zur Prognose eines schlechten Outcome's – Überblick...	72
3.7.2.3	Modell zur Prognose eines schlechten Outcome's im Detail.....	73

4 Diskussion.....	79
4.1 Studienkollektiv.....	79
4.2 Methoden.....	80
4.3 Pathomechanismus der GWR-Verringerung.....	82
4.4 Prognose des Versterbens anhand ausgewählter CT-Parameter.....	83
4.4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	83
4.4.2 Interpretation der Ergebnisse und Beurteilung im Kontext zur Literatur...	84
4.5 Prognose eines schlechten Outcome's anhand ausgewählter CT-Parameter.....	87
4.5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	87
4.5.2 Interpretation der Ergebnisse und Beurteilung im Kontext zur Literatur....	88
4.6 Sekundäre Endpunkte.....	91
4.7 Limitationen.....	93
5 Schlussfolgerungen.....	95
Literaturverzeichnis.....	97
Eidesstattliche Versicherung.....	104
Lebenslauf.....
Danksagung.....

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anterior Cerebral Artery - vordere zerebrale Arterie
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AEP	Akustisch evoziertes Potential
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve - Fläche unter der Kurve
AV	Abhängige Variable
BGE	Basalganglienebene
CA	Cardiac arrest – Herz-Kreislaufstillstand
cCC	Caput Corporis callosi
CER-C	Cortex cerebelli - Kleinhirnrinde
CER-P	Pedunculi cerebelli - Kleinhirnstiele
CER-V	Vermis des Kleinhirns
CFS	Cerebrospinal fluid space - Liquorraum
CI	Confidence interval
CPC	Cerebral Performance Category Scale
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
CPW	Cerner ProVision Workstation
CT	Computertomografie
cCT	kraniale Computertomografie
DD	Differentialdiagnose
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine Digitale Bildgebung und -kommunikation in der Medizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DWI	Diffusion Weighted Imaging – diffusionsgewichtete Sequenz

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiografie
EMD	Elektromechanische Dissoziation
ERC	European Resuscitation Council
EZR	Extrazellularraum
FG	Fallgruppe
FPR	Falsch Positive Rate
GCS	Glasgow Coma Scale
GIT	Gastrointestinaltrakt
GM	Gray Matter - graue Substanz im ZNS
GOS	Glasgow Outcome Scale
GWR	Gray-White-Matter Ratio
HIE	Hypoxisch - ischämische Enzephalopathie
HKS	Herz-Kreislaufstillstand
HRST	Herzrhythmusstörung
HU	Hounsfield units - Hounsfield Einheiten
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICC	Intra-Klassen Korrelationskoeffizient
ICU	Intensive Care Unit - Intensivstation)
IHCA	In-hospital-cardiac arrest - Kreislaufstillstand innerhalb des Krankenhauses
IN	Inselrinde der grauen Substanz
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LJ	Lebensjahr
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MCA	Middle Cerebral Artery - mittlere zerebrale Arterie
MOV	Multiorganversagen

MRT	Magnetresonanztomografie
MTH	Milde therapeutische Hypothermie
NC	Nucleus caudatus
NPW	Negativ Prädiktiver Wert
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest – Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses
PCA	Posterior Cerebral Artery - hintere zerebrale Arterie
PCI	Posteriore Capsula interna
PPW	Positiver Prädiktiver Wert
PUT	Putamen
PVS	Persistent vegetative state
ROC	Receiver Operating Characteristic - Grenzwertoptimierungskurve
ROI	Region of interest - Interessensregion
ROSC	Return of spontaneous circulation - Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufs
SC	Sulcus centralis – Zentralfurche
SD	Standard deviation – Standardabweichung
SENS	Sensitivität
SPECT	Single-photon emission computed tomography - Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
SPEZ	Spezifität
SSEP	Somatosensibel evoziertes Potential
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TH	Thalamus
TTM	Targeted Temperature Management - Gezieltes Temperaturmanagement
UV	Unabhängige Variable
VEP	Visuell evoziertes Potential
WM	White Matter - weiße Substanz im ZNS)

Zusammenfassung

Hintergrund: Seit der Einführung der kardiopulmonalen Reanimation (cardiopulmonary reanimation; CPR) und dank weitreichender Entwicklungen in der modernen Intensivmedizin nimmt die Anzahl der primär erfolgreich Reanimierten nach plötzlichem Herz-Kreislaufstillstand (HKS) zu. Die hypoxisch-ischämische Hirnschädigung jedoch bleibt eine führende Ursache für ein infaustes Outcome. Verlässliche und robuste Parameter zur Prognose des neurologischen Outcome sind dringend gefordert, zumal die Implementierung der milden therapeutischen Hypothermie (MTH) die Sicherheit herkömmlicher Verfahren einschränkte. Weiterhin liegen unzureichende Daten bezüglich einer Prognoseabschätzung anhand bildgebender Verfahren vor. Die Etablierung in der klinischen Praxis wurde bislang nicht erzielt.

Methoden: Retrospektiv wurden Daten von 94 Patienten von Jan. 2004 bis Nov. 2011 erfasst, welche nach primär erfolgreicher CPR in Behandlung auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Jena waren und innerhalb der ersten 72h nach HKS einen kranialen CT-Scan (cCT)) erhielten. Vier Wochen nach CPR wurde das neurologische Outcome bestimmt, Werte von 3-5 auf der Glasgow Outcome Scale (GOS) wurden als gutes, GOS-Werte von 1-2 als schlechtes Ergebnis definiert. In den cCT-Scans erfolgten Dichteerhebungen in 27 Interessensregionen (region of interest; ROI), hieraus wurden 12 Mark-Rinden-Dichterelationen berechnet (GWR). Das Begleitödem wurde als Flächenverhältnis des zerebrospinalen fluid space (CFS) zum gesamt-intrakraniellen Gewebe quantifiziert (relativer-CFS) und als Anteil in % am altersabhängigen Normwert adjustiert. Die binär logistische Regression lieferte Modelle zur Vorhersage der Mortalität und eines schlechten neurologischen Outcome's (GOS1-2).

Ergebnisse: 91 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Das Dichteverhältnis der ROI's Putamen zu posteriore Capsula interna (GWR-BG1), unterschied stark signifikant zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden im Studienkollektiv (GOS1: 1.16 ± 0.14 ; GOS2-5: 1.25 ± 0.06 ; $p < .001$, $d = .76$). Der altersadjustierte relative-CFS war gleichsam signifikant mit der Mortalität assoziiert (GOS1: $61,7\% \pm 20,8\%$; GOS2-5: $76,5\% \pm 16,4\%$; $p < .001$). Die, mittels Kombination dieser beiden Prädiktoren, berechnete Wahrscheinlichkeit des Versterbens ergab in der „Receiver-Operating-Characteristic“- Analyse (ROC) eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve; AUC) von 0.77 und einen Cut-off-Wert von 79,6% mit

der Spezifität von 100% [95%-Konfidenzintervall 84 - 99.5%] und einer Sensitivität von 44% [KI 32 – 56%].

Bezüglich der Prognose eines schlechten neurologischen Outcome (GOS1-2) im Studienkollektiv, wurde für die CT-Parameter GWR und altersadjustierter, relativer CFS je eine signifikante Assoziation mit besagtem Outcome ermittelt. Die GWR der relevanten, subkortikalen Strukturen (GWR-BG-SUM) wies in der ROC-Analyse eine AUC = 0,72 auf. Die, mittels der Kombination der Prädiktoren GWR-BG-SUM und altersadjustierter, relativer-CFS, berechnete Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome (GOS1-2) ergab eine AUC = 0.82 in der ROC-Analyse und einen Cut-Off-Wert von 95% mit der Spezifität von 94 % [KI 73-99%] und einer Sensitivität von 34% [KI 24 – 45%].

Diskussion und Schlussfolgerungen: Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der relativen Hirndichte im cCT-Scan und dem neurologischen Outcome nach HKS konnte bewiesen werden. Dabei wurde aufgezeigt, dass eine Beschränkung der Dichtemessungen auf Strukturen der Basalganglienebene praktikabler und prognostisch gleichwertig der herkömmlichen, aufwendigen Methode (GWR-AV) ist. Die semiautomatische Quantifizierung des Begleitödems im cCT-Scan zeigte sich ebenfalls signifikant mit dem neurologischen Outcome nach HKS assoziiert. Insbesondere jedoch konnte herausgearbeitet werden, dass eine bivariate Outcome-Prognose, basierend auf der Kombination dieser Prädiktoren, einen Zugewinn an prognostischer Güte liefert, verglichen mit der Vorhersagefähigkeit der Einzelprädiktoren allein. Dem größeren Messaufwand würde mit einer besseren Diskrimination und einer größeren Prognosesicherheit Rechnung getragen werden. Große, insbesondere prospektive Untersuchungen sind nötig, um die berichteten Prognosemodelle und Beobachtungen zu validieren.

Abstract

Background: Since the introduction of cardiopulmonary resuscitation (CPR) and thanks to the extensive developments in modern intensive-care medicine, the number of primarily successfully reanimated Patients after sudden cardiac arrest increases. However the hypoxic-ischemic encephalopathy stays a leading cause for critical outcome. Reliable and robust predictors are highly demanded. Especially since the implementation of mild therapeutic hypothermia has reduced the validity of a number of parameters conventionally used to predict the neurological outcome after cardiac arrest. There is still a lack of data concerning the

suitability of neuroimaging for outcome prediction. Its establishment in clinical practice has not yet been achieved.

Methods: 94 patients with cardiac arrest between 01/01/2004 and 30/11/2012, who have been successfully reanimated and treated on the intensive care unit (ICU) of “Uniklinikum Jena“, were retrospectively included into database. Subjects were included if they had received an evaluable cCT-Scan within the first 72 hours after cardiac arrest. Four weeks after CPR neurological outcome was determined using the glasgow outcome scale (GOS). Good outcome was defined as GOS 3-5, poor outcome as GOS 1-2. In each cCT-Scan attenuation (Hounsfield Units) were measured in 27 regions of interest (ROI) of white and grey matter. 12 grey to white matter attenuation ratios (GWR) were calculated. Cerebral edema was quantified as age-related ratio of the areas of the cerebrospinal fluid space to the intracranial tissue (relative-CFS). Binary logistic regression were performed to achieve models to predict mortality and poor outcome (GOS 1-2).

Results: 91 subjects were included into the study. GWR of putamen to posterior limb of capsula interna discriminated significantly between survivors and non survivors in the cohort (GOS1: 1.16 ± 0.14 ; GOS2-5: 1.25 ± 0.06 ; p-value < .001). Age-related relative CFS was also significantly associated with Mortality (GOS1: $61,7\% \pm 20,8\%$; GOS2-5: $76,5\% \pm 16,4\%$; p-value < .001). The probability of occurrence of death, calculated using both parameters combined, was a strong predictor as assessed using ROC-curves (Area under curve; AUC = 0.77) (Receiver-Operating-Characteristic; ROC). An individual probability >79,6% predicted death with a specificity of 100% [95% - confidence-interval (CI) CI 84 - 99.5%] and a sensitivity of 44% [CI 32 – 56%].

The cCT-Parameters GWR, especially the grey white matter attenuation ratio of the relevant subcortical structures (GWR_BG_SUM; basal ganglia) and the age-related relative CFS, were significantly associated with a poor outcome after cardiac arrest in this cohort (GWR-BG-SUM: p-value , relative CFS: p-value). GWR_BG_SUM achieved an AUC of 0.72 in ROC-analysis. The probability of a poor outcome, calculated using GWR-BG-SUM and relative CFS combined, was found to be a significant predictor with a AUC of 0.82 in ROC-analysis. An individual probability >95% predicted a poor outcome with a specificity of 94 % [CI 73-99%] and a sensitivity of 34% [CI 24 – 45%].

Conclusions: The parameters GWR and relative CFS, measured in early cCT-Scans found to be significantly associated with the neurological outcome after cardiac arrest. A restriction of the density measurements on the basal ganglia structures found to be more practical and

prognostically equivalent to the conventional method (GWR-AV). A semiautomatic quantification of a cerebral edema in cCT was also significantly associated with neurological outcome after cardiac arrest. In particular, however, it was possible to elaborate, that a bivariate outcome prognosis, using both predictors combined, provides a gain in prognostic quality, compared to the predictive capacity of using GWR or relative-CFS as lone predictors. In addition a better discrimination and higher prognostic safety would overweight a resulting larger measurement effort. However, prospective studies with more patients are needed to validate the presented prognostic models and results.

1 Einleitung

1.1 Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Herz-Kreislaufstillstands

Jährlich erleiden in Industrienationen ca. 100.000 Menschen einen plötzlichen Herz-Kreislaufstillstand (HKS) und Analysen zur Krankheitsentwicklung prognostizieren eine zunehmende Inzidenz (Gräsner et al. 2012, Murray und Lopez 1997). In 25-50% der Fälle kann durch die kardiopulmonale Reanimation (cardiopulmonary reanimation; CPR) initial ein Kreislauf wiedererlangt werden, 38% dieser Patienten erreichen eine kardiologische Intensivstation lebend, jedoch aus dem Krankenhaus entlassen werden nur 7-11% der Patienten nach HKS (Böttiger et al. 1999, McNally et al. 2011). Dabei sind 22,9% der Todesfälle nach innerklinischem und 67,7% der Todesfälle nach außerklinischem Kreislaufstillstand zerebralen Schäden geschuldet (Laver et al. 2004). 80% der Überlebenden sind initial komatös und nur 10-30% erholen sich neurologisch soweit, dass sie keiner oder nur weniger fremder Hilfe bedürfen (Ragoschke-Schumm et al. 2007, Eckstein et al. 2005).

In der Mehrzahl, mit 70-85%, ist die Ätiologie des plötzlichen HKS kardialen Ursprungs, die koronare Herzerkrankung (KHK) nimmt hierbei die führende Position ein (Murray und Lopez 1997, McNally et al. 2011). Man unterscheidet zwei wesentliche Mechanismen der Ausbildung maligner Herzrhythmusstörungen auf dem Boden einer KHK. Die Entstehung polymorpher ventrikulärer Tachykardien aufgrund plötzlicher Plaquerupturen mit nachfolgender Okklusion dominanter Koronararterien und die Ausbildung pleomorpher und monomorpher, kreisender, ventrikulärer Tachykardien um myokardiales Narbengewebe, gründend auf vorangegangene Myokardinfarzierungen. Seltenere kardiale Ursachen sind die hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathie. (Chugh et al. 2009)

Ungefähr 20% der unerwarteten Kreislaufstillstände sind auf unterschiedlichste nicht-kardiale Ätiologien zurückzuführen (Pell JP et al. 2003). Die häufigsten und potentiell reversiblen Ursachen unter ihnen wurden in den ERC-Leitlinien zur Reanimation als „H's und HITS“ differentialdiagnostisch zusammengefasst und beinhalten; Hypothermie, Hypovolämie Hypoxie, Hypo-/ Hyperkaliämie, Spannungspneumothorax, Intoxikation, Thromboembolie und Herzbeutel tamponade. Zudem werden Anaphylaxie und Trauma als mögliche Ursachen unterschieden (Soar et al. 2015).

1.1.2. Pathomechanismen der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Die regelrechte neuronale Zellfunktion ist von einer adäquaten und konstanten Versorgung mit Metaboliten, allem voran Sauerstoff, abhängig. Die zerebrale Durchblutung beansprucht 15% des kardialen Ausstoßes und das Gehirn bezieht 20% des menschlichen Sauerstoffbedarfs sowie 25% der zirkulierenden Blutglukose. (Gibson et al. 1981, Gisvold und Haraldsteht 1989).

Versiegt die zerebrale Sauerstoffversorgung, bricht die neuronale Funktion nach 6-8 Sekunden zusammen, es tritt eine Bewusstlosigkeit ein (Geocadin et al. 2006). Nach 7-10 Minuten globaler Ischämie resultieren irreversible neurogiale Zellschäden, in selektiv vulnerablen Arealen, etwa den Basalganglien, schon nach einer Minute (Ringelstein und Nabavi 2007, Püttgen und Geocadin 2007).

Die nun anaeroben Bedingungen machen eine Umstellung des Zellmetabolismus auf Glykolyse notwendig. Die dabei produzierten Mengen an ATP reichen jedoch nicht aus, um den Energiebedarf der neuronalen Zellen ausreichend zu decken. Ein Versagen energieabhängiger Membrantransporter (Natrium/Kalium- und Kalziumionen-Pumpen) ist die Folge und führt gleichermaßen zum Zusammenbruch der Ionenhomöostase und der neuroglialen Zellintegrität. Im Extrazellularraum akkumulierende K^+ -Ionen führen zur Destabilisierung des zellulären Ruhemembranpotentials und unkontrollierte Depolarisationen sind die Folge (Nedergaard und Dirnagl 2005). Es kommt zu einer massiven Freisetzung exzitatorischer Mediatoren. Dieser wiederum induziert, getriggert durch die resultierende Kalziumüberladung der Zelle, Enzyminduktionen, etwa Phosphorylierungen, Proteolysen, DNA-Fragmentationen und Lipolysen (Huang 1989, Melloni und Pontremoli 1989, Nicotera et al. 1989, Farooqui und Horrocks 1991).

Mit der Wiederherstellung des spontanen Kreislaufs ist die Schädigungskaskade jedoch nicht beendet. Diese als Reperfusionsschäden bezeichneten Pathomechanismen können einen „*delayed neurone death*“ in initial überlebenden Neuronen verursachen und werden durch die Akkumulation vasodilatierender Mediatoren zusätzlich unterhalten (Siesjö 1981, Moskowitz et al. 1989). Der zerebrale Blutdruck steigt für kurze Zeit auf das Zweifache an, was zu einer Hyperperfusion und Hyperämie auf mikrozirkulatorischer Ebene führt (Nishizawa und Kudoh 1996, Dirnagl 1993). Als vasoparalytische Luxusperfusion kann diese, durch Endothelschäden und Störung der Blut-Hirn-Schranke, zur Genese des Hirnödems beitragen und trägt somit zur Ausbildung eines „no-reflow“ Phänomens, einer Stoffwechselstörung im Kapillarbett, bei (Ringelstein 2007, Ames 1968). Eine gestörte Autoregulation mit resultierenden großen Flussgeschwindigkeiten, eine Hämokonzentration und die Ausbildung von venösen und

arteriellen Mikrothromben fördern die Ausbildung zusätzlich (Dirnagl und Pulsinelli 1990, Wood und Kee 1985, del Zoppo et al. 1991).

1.1.3 Entstehung eines Hirnödems

Das diffuse Hirnödem ist eine ernstzunehmende Komplikation zerebraler Ischämie nach HKS (Klatzo, 1967). Verursacht durch die genannten Pathomechanismen und diese begleitend, trägt es seinerseits zum Prozess neuroglialer Zellschädigung und zum Vollbild einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie bei.

Das zytotoxische Hirnödem in eine, durch Verschiebung von Wasser aus dem EZR entstehende, intrazelluläre Schwellung. Ihr Ursprung liegt im Ischämie bedingten Energiemangel der Zelle und dem resultierenden Zusammenbruch der Ionenhomöostase mit Einstrom von Chlorid Ionen und Wasser ins Zellinnere. Dem Wassereinstrom zuträglich wirken die durch Glykolyse entstehenden, intrazellulären Laktatanhäufungen (Prange 1994). Das zytotoxische Hirnödem entsteht schon wenige Minuten nach Eintritt der Ischämie (Ringelstein 2007). Das vasogene Hirnödem bildet sich erst einige Stunden nach Ischämiebeginn aus. Die genannten zellulären Schädigungsmechanismen betreffen maßgeblich auch Endothelien (Dirnagl 1993). Eine gestörte Integrität der Blut-Hirnschranke ist die Folge und verursacht eine Extravasation von Plasmaproteinen und einen Wasseraustritt in den EZR (Xiao 2002, Sage et al. 1984).

1.1.4 Klinik der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Der weitere Krankheitsverlauf ist individuell sehr divergent und zu einem entscheidenden Maße von dem Zeitpunkt bzw. dem Stadium abhängig, in welchem die neuro-destruktiven Mechanismen gestoppt und protektive Maßnahmen zum Einsatz kommen. Alle neurologischen Funktionssysteme können betroffen sein. Mögliche Szenarien reichen von dem primären Erwachen nach der Wiederherstellung des Kreislaufs und residuenfreier Genesung, über ein sekundäres Erwachen nach längerer Phase der Bewusstlosigkeit, bis zum Übergleiten in ein Stadium des „persistent vegetative state“ oder schließlich dem Hirntod.

Der „persistent vegetative state“ bezeichnet ein Stadium der Wachheit ohne Bewusstsein. Die Betroffenen haben die Fähigkeit zur willkürlichen, gezielten Kommunikation und Reaktion auf visuelle, auditorische, taktile oder andere Stimuli verloren (Multi-Society Task Force on PVS 1994). Ein gestörter Schlaf-Wachrhythmus sowie Harnblasen- bzw. Stuhlinkontinenz liegt vor. Aufgrund weitgehend erhaltener Mittelhirnfunktionen jedoch, können subkortikale Reflexe auf

einfache externe Stimuli wie Lichtblitze oder Geräuscheinwirkung noch vorhanden sein, ebenso wie Hirnstammreflexe, teilweise auch Hirnnerven- oder spinale Reflexe (Kotchoubey 2002).

Das Outcome eines Patienten nach HKS und Reanimation wird maßgeblich vom neurologischen Status definiert und dieser mittels verschiedener Skalensysteme quantifiziert. Diese Studie arbeitete mit der Glasgow Outcome Skale (Tab. 1.1), alternativ hat sich in den letzten Jahren auch die Cerebral Performance Category (CPC) etabliert.

Tabelle 1.1 Einteilung der Glasgow Outcome Scale (GOS), nach B. Jennet (Jennet et Bond 1975)

GOS	Bezeichnung	Merkmale
1	Tod	Schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiederlangen des Bewusstseins
2	PVS	Schwerste Schädigung mit andauerndem Zustand von Reaktionslosigkeit und Fehlen höherer Geistesfunktionen
3	Schwere Behinderung	Schwere Schädigung mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens
4	Mäßige Behinderung	Keine Abhängigkeit von Hilfsmitteln im Alltag, Arbeitstätigkeit in speziellen Einrichtungen möglich.
5	Leichte Behinderung	Leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten

1.1.5 Diagnostik und Prognose

1.1.5.1 Demografische Parameter

Es gibt eine Vielzahl Studien, welche die prognostische Leistung epidemiologischer Parameter wie Patientenalter und -geschlecht, Ätiologie des HKS und initialer Herzrhythmus, die Zeitspanne zwischen Beginn der CPR und der Wiederherstellung eines Kreislaufs ebenso untersuchten wie die prädiktive Eignung des initialen Grades der Bewusstseinsstörung auf der GOS oder die Schwere bestehender Grund- und Begleiterkrankungen.

Die demografischen Parameter, beobachteter Kreislaufstillstand, kardiale Genese, initiales Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardie sowie eine kurzen Zeitspanne bis zum ROSC deuteten in Studien auf eine günstigere neurologische Prognose hin (Cooper et al. 1997, Engdahl et al. 2002, Cohn et al. 2004, Booth et al. 2004). Das Patientenalter und die Art bzw. der Schweregrad der Grunderkrankung schien ebenfalls prognostisch relevant zu sein (Engdahl

et al. 2002, Danciu et al. 2004, Aguila et al. 2010). Neuere Daten betonen zudem den großen Effekt der Laienreanimation auf das Outcome nach HKS (Mc Nally et al. 2011).

1.1.5.2. Klinisch neurologische Befunde

Klinisch-neurologische Untersuchungsbefunde haben einen hohen Stellenwert und sollten trotz zusätzlich verfügbarer technischer Methoden immer die Basis einer Prognoseabschätzung bilden (Hamann et al. 2012). Die aktuellen ERC-Guidelines für Reanimation verweisen auf einen, in den ersten 72 Stunden nach ROSC, bilateral fehlenden Pupillenreflex als robusten klinischen Prädiktor eines schlechten Outcome's (Nolan et al. 2015). Ebenso scheint der anhaltende Ausfall anderer Hirnstammreflexe, etwa des Korneal-, Vestibulookular- und Okulozephalreflexes, bis Tag 3 nach Reanimation, nicht vereinbar mit einer guten Prognose nach HKS (Rittenberger et al. 2010).

Ein weiteres wichtiges klinisches Instrument ist die Quantifizierung des motorischen Status anhand der Glasgow Coma Scale (GCS). In prospektiven Studien und einer Metaanalyse zeigte sich ein anhaltend schlechter motorischer Status ($GCS < 3$) bis Tag 3, als geeigneter Prädiktor für ein schlechtes Outcome (Wijdicks et al. 2006, Zandbergen et al. 2006, Zandbergen et al. 1998). Währenddessen berichteten neuere Studien eine unzureichende Zuverlässigkeit dieser Untersuchung und diskutierten deren prognostische Relevanz kritisch (Rossetti et al. 2010, Rittenberger et al. 2010). Im Verlauf auftretende, sporadische Myoklonien oder vereinzelte epileptische Anfälle sollten in ihrer prognostischen Aussagekraft nicht überwertet werden und zeigen, für sich gesehen, eine schlechte Prognose nicht verlässlich an (Zandbergen et al. 2006).

Insgesamt gibt es keine randomisierten Studien welche prognostische Schlussfolgerungen aus klinischen Befunden gestattet (Hamann et al. 2012). Zudem sollte eine valide Befunderhebung durch einen erfahrenen Neurologen erfolgen und ist nur möglich, wenn weder Sedativa, noch Muskelrelaxantien interferieren können und die Körpertemperatur wenigstens 35°C beträgt (Nolan et al. 2015, Rittenberger et al. 2010).

1.1.5.3 Elektrophysiologische Untersuchungsbefunde

Die Untersuchung somatosensibel evozierter Potentiale (SSEP) mit dem Ergebnis eines bilateral erloschenen N20-Frühpotentials nach Stimulation des N. medianus wird als robuster und relativ verlässlicher Marker eines schlechten Outcome's beschrieben (Hamann et al. 2012, Nolan et al. 2015, Zandbergen et al. 2006). Vorteilhaft ist zudem eine relativ große

Unabhängigkeit vom Sedierungsgrad und der gewählten Zieltemperatur im gezielten Temperatur Management (targeted temperature management; TTM). Bei Patienten nach TTM sind, monozentrischen und multizentrischen, prospektiven Studien zufolge, die Befunde der SSEP grundsätzlich nicht anders zu beurteilen als bei normothermen Patienten (Rossetti et al. 2010, Zandbergen et al. 2006, Bouwes et al 2009, Leithner et al 2010, Hazinski et al 2010). Weiterhin ist ein Umkehrschluss von partiell, oder vollständig erhaltenen SSEP's auf die Prognose nach HKS nicht zutreffend. Aktuell liegen keine relevanten Aussagen bezüglich der prognostischen Aussagekraft anderer evozierter Potentiale (AEP, VEP) vor (Hamann et al. 2012).

Der im Vergleich begrenzte prognostische Vorhersagewert von EEG-Veränderungen resultiert maßgeblich aus einer geringeren Sensitivität, einer zeitlicher Dynamik der EEG-Befunde sowie einer größeren Störanfälligkeit gegenüber Sedativa und metabolischen Dysregulationen (Hamann et al. 2012, Bassetti et al. 1987). In der Zusammenschau der vorliegenden Literatur schienen maligne EEG-Muster wie Burst-Suppression oder ein Status epilepticus sowie ein Niederspannungs-EEG ($< 20 \mu\text{V}$), mit fehlender Reaktivität, eine ungünstige Prognose anzuzeigen (Zandbergen et al. 2006, Rossetti et al. 2009). Die große Diversität an EEG-Veränderungen und unterschiedliche Nomenklaturen erschweren die Befundeinordnung zusätzlich. Eine Rückkehr der EEG-Reaktivität hingegen, deutet meist auf eine bevorstehende zerebrale Erholung hin (Rossetti et al. 2010).

1.1.5.4 Biochemische Parameter

Einhergehend mit neuroglialen Zelluntergängen und einer Alteration der Blut-Hirnschranke, können im Verlauf erhöhte Serumkonzentrationen neurospezifischer Substanzen nachgewiesen werden. Ein Vorteil biochemischer Parameter ist eine größere Unabhängigkeit von Sedativa. Kritisch hingegen sind variierende Serumspiegel abhängig vom Zeitpunkt der Blutabnahme, dem Schädigungsgrad und den verwendeten Nachweistechiken (Nolan et al. 2015). Zerebrale Krampfanfälle, NSE-produzierende Tumore und eine Hämolyse können ebenso falsch hohe Serumspiegel verursachen. Problematisch ist insbesondere der Einfluss der Hypothermie-Behandlung auf die NSE-Serumkonzentration (Steffen et al. 2010). (Hamann et al. 2012)

Eine prospektive, multizentrische Studie sowie viele monozentrische Arbeiten berichteten die Assoziation der NSE-Serumkonzentration, bei normothermen Patienten, mit einem schlechten Outcome (Zandbergen et al. 2006). Zandbergen et al. definierten hierfür einen Cut-Off-Wert von $> 33 \mu\text{g/l}$ in den ersten 72 Stunden nach CPR. Mit dem Einsatz milder therapeutischer

Hypothermie wurden jedoch positive Krankheitsverläufe bei deutlich höheren NSE-Werten bis 97 µg/l beobachtet (Daubin et al. 2011, Thömke 2013). Die prognostische Verlässlichkeit sinkt dadurch drastisch (Fugate et al. 2010, Zellner et al. 2013). Umgekehrt ist der Rückschluss einer guten Prognose bei niedrigen NSE-Serumwerten nicht zutreffend (Hamann et al. 2012).

Die Serumkonzentration des astroglialen Proteins S100 scheint ebenfalls mit der Prognose nach HKS assoziiert, jedoch bleibt die prognostische Eignung deutlich hinter jener der NSE-Bestimmung zurück (Zandbergen et al 2006).

Insgesamt liegt aktuell für keinen der biochemischen Marker die ausreichende Evidenz vor, um dessen Einsatz als alleinigen Prädiktor eines schlechten Outcome's komatöser Patienten nach HKS, mit oder ohne Hypothermie-Behandlung, zu empfehlen.

1.1.5.5 Bildgebende Verfahren

Eine Reihe neurologisch bildgebender Verfahren wurden hinsichtlich ihres Potentials zur frühen Vorhersage des Outcome's nach HKS analysiert. Insbesondere die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) waren Gegenstand der Untersuchungen und zeigten durchaus prognostisches Potential. Außerdem wurden technische Verfahren wie die Single-photon Emissionscomputertomographie, die zerebrale Angiographie und Nah-Infrarot-Spektroskopie sowie die transkraniale Doppler-Sonographie und nuklearmedizinische Marker bezüglich der Vorhersagekraft geprüft (Morrison et al. 2010).

Einen der aktuell vielversprechendsten Ansätze stellt die Bestimmung der Gray-White-Matter Ratio (GWR), als bildmorphologisches Korrelat des pathophysiologisch entstehenden Hirnödems im cCT-Scan dar. Interesse erregte zudem eine MRT-Studie in DWI-Technik aus dem Jahr 2009, welche Läsionen mittels der Absenkung des Apparent diffusion coefficient quantifizierte und eine ebenbürtige prognostische Sicherheit dieses Prädiktors, verglichen mit jener der klinisch neurologischen Untersuchung allein, ermittelte (Wijman et al. 2009). Insgesamt reicht jedoch die derzeitige Datenlage nicht aus um eine bildgebende Untersuchung in die Empfehlungen zur Prognosevoraussage nach HKS und CPR aufzunehmen (Hamann et al. 2012).

1.1.6 Postreanimationsbehandlung

Die Postreanimationsbehandlung beginnt dann, wenn der Spontankreislauf wiederhergestellt wurde. Inbegriffen sind Maßnahmen, welche einerseits die Ursache des Kreislaufstillstands behandeln und andererseits Reperfusionsschäden begrenzen sollen. Eine qualitativ hochwertige Postreanimationsbehandlung ist ein wesentliches Glied der Überlebenskette nach HKS und wurde 2010 erstmals als eigenständiges Kapitel in die europäischen Leitlinien zur Reanimation aufgenommen und in einem Handlungsalgorithmus zusammengefasst (Nolan et al. 2015). Hier schlägt sich insbesondere der hohe Stellenwert akuter Koronararterienläsionen als Ursache eines HKS, insbesondere außerklinisch, nieder (Larsen et al. 2012). Die Dringlichkeit einer Koronarangiografie, nicht nur bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt sondern auch bei vermuteter kardialer Genese ohne ST-Hebungen im EKG und insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten wird betont (Nolan et al. 2015, Noc et al. 2014).

Der Einsatz der milden therapeutischen Hypothermie (MTH) verzögert zytotoxische und entzündliche Pathomechanismen und verringert den zerebralen Metabolismus und Sauerstoffverbrauch (McCullough et al. 1999). Tierexperimentiellen und klinischen Daten zufolge wirkt sie somit neuroprotektiv und prognoseverbessernd (Gunn et Thoresen 2006). Es gibt eine Vielzahl an Studien auf diesem Gebiet, jedoch teilweise mit divergierenden Ergebnissen und Schlussfolgerungen (Bernard et al. 2002, Dumas et al. 2011, Testori et al. 2011, Mader et al. 2014). Insgesamt empfehlen die aktuellen Leitlinien weiterhin ein gezieltes Temperaturmanagement, für 12-24 Stunden, nun jedoch mit der Option eine Temperatur von 36°C statt wie bisher 32-34°C anzustreben. Klar wurde, Fieber und Hyperthermie sollten unbedingt vermieden werden und Wiedererwärmung muss kontrolliert erfolgen. Die Patienten sollten zudem ausreichend analgosediert werden. (Nolan et al. 2015)

Außerdem sollte ein Blutdruckmanagement erfolgen welches den MAD so einstellt, dass eine suffiziente Diurese gegeben ist. Der Blutzucker sollte kontrolliert und Hyperglykämien ebenso wie Hypoglykämien vermieden werden (Daviaud et al. 2014). (Nolan et al. 2015)

1.2 Methodische Grundlagen

1.2.1 Computertomografie

Bei diesem, 1967 durch den englischen Physiker HOUNSFIELD entwickeltem und Anfang der 70-er Jahre in die Praxis eingeführtem Röntgenschnittverfahren, durchdringt, wie in der konventionellen Radiologie, aus einer Röntgenröhre freigesetzte Strahlung den menschlichen Körper und wird von den Geweben unterschiedlich abgeschwächt. Die Minderung der Strahlungsintensität wird von einer Vielzahl elektronischer Strahlendetektoren gemessen und Computer dienen dem Bildaufbau, verrechnen Millionen von Absorptionsmessungen zu einem Querschnittsbild. Durch einen kontinuierlichen Tischvorschub und die rotierende Röntgenröhre wird eine projektionsfreie Darstellung der Organe ermöglicht. Die effektive Strahlendosis eines modernen CT-Scans liegt, je nach Untersuchungsprotokoll, zwischen dem 0,5-5fachen der jährlichen natürlichen Strahlenexposition. (Kauffmann et al. 2001)

1.2.2 Technische Grundlagen der Grey-White-Matter Ratio

Die Grey-White-Matter Ratio ist eines der aktuell vielversprechendsten CT-morphologischen Verfahren zur Prognoseabschätzung nach HKS und CPR. Sie bezeichnet das Verhältnis der Dichte in Hounsfield-Einheiten von weißer zu grauer Hirnsubstanz.

Die Hounsfield-Einheiten (HE) bilden ein Maß für die Abschwächung der Röntgenintensität durch ein Gewebe, abhängig von dessen Zusammensetzung und -dicke. Sie bilden eine lineare Skala, deren Fixpunkte durch die Dichte von Wasser (0 HE) und die Dichte von Luft (-1000 HE) festgelegt sind. Alle übrigen Gewebe werden abhängig vom Schwächungskoeffizient auf dieser Skala eingeordnet. So weist etwa Fettgewebe einen Wert von -100 HE auf, Liquor hingegen einen Wert um 7 HE. Die fettreiche weiße Hirnsubstanz (WM), vorwiegend bestehend aus myelinisierten Axonen, attenuiert die Röntgenstrahlung weniger als die graue Hirnsubstanz (GM), welche vorrangig aus wasserreichen glialen und neuronalen Zellkörpern besteht. Daher erscheint physiologisch die weiße Substanz im CT-Scan dunkler als die graue Hirnsubstanz, beide bilden einen Kontrast.

Die Grey-White-Matter Ratio Methode zielt auf die Quantifizierung der mit einer transienten globalen Ischämie einhergehenden Dichteveränderungen ab, als Verhältnis der in definierten Regionen beider Gewebe erhobenen HE. Vorgestellt wurde diese Methode von Torbey et al. in einer Grundlagenarbeit aus dem Jahr 2000. Die berichteten Ergebnisse einer signifikanten Abnahme der GWR nach globaler Ischämie, verglichen mit gesunden Kontrollen, ließen bereits

ein prognostisches Potential vermuten (Torbey et al. 2000). Aufgegriffen und weiterentwickelt von Choi et al. im Jahre 2008, konnte hier erstmalig gezeigt werden, dass die GWR definierter Interessensregionen signifikant zwischen Patienten mit einem guten (CPC1-2) bzw. schlechten neurologischen Outcome (CPC 3-5) nach Kreislaufstillstand unterscheidet (Choi et al 2008). Problematisch war, die geringe Patientenzahl der Studienkohorten, in welchen die Daten erhoben wurden. 2011 jedoch konnte, durch Metter et al., erstmalig die Assoziation zwischen der GWR und dem neurologischen Outcome nach HKS, auch an einem deutlich größeren Studienkollektiv bewiesen werden. Zusätzlich bezog diese Untersuchung erstmalig Patienten ein, welche mit milder Hypothermie behandelt wurden (Metter et al. 2011). Trotz dieser und sich anschließender, umfangreicher Untersuchungen blieben zahlreiche Fragen weiter ungeklärt.

Insbesondere bezüglich der Etablierung eines für die klinische Praxis geeigneten GWR Cut-Off-Werts herrscht nach wie vor kein Konsens. Gemeint ist ein GWR-Wert, welcher ein schlechtes Outcome beziehungsweise das Versterben nach Kreislaufstillstand ohne falsch positive Vorhersagen, jedoch mit möglichst hoher Sensitivität, prognostiziert. Dieser Prozess wird maßgeblich erschwert durch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit existierender Studien. Auch die häufig verwendete Definition des „guten Outcome’s“, ausschließlich für Patienten, welche entweder beschwerdefrei oder funktionell unabhängig sind (GOS 4+5/ CPC 1+2), steht zunehmend in der Kritik. So betonten die aktuellen Leitlinien beispielsweise neue Studienergebnisse zur Lebensqualität von schwer betroffenen Patienten, welche aufzeigen, dass auch ein funktionell schwer behinderter Patient eine subjektiv gut empfundene Lebensqualität haben kann (Lule et al. 2009, Hamman et al. 2012).

In der Zusammenschau besteht somit nicht nur hinsichtlich einer definitiven Messmethodik, sondern insbesondere bezüglich der prognostischen Sicherheit der Gray-White-Matter Ratio weiterhin Forschungsbedarf.

1.3 Fragestellung und Ziele

Bildgebende Verfahren fanden bisher trotz vieler Vorteile, besonders vor dem Hintergrund einer geringeren Anfälligkeit für Sedierung und gezieltem Temperaturmanagement, weder einen relevanten Eingang in aktuelle Empfehlungen, noch in die klinische Praxis zur Evaluation der Prognose nach Herz-Kreislaufstillstand. Die derzeitige Datenlage zur Prognosevoraussage anhand bildgebender Untersuchungen ist weiterhin als unzureichend einzustufen.

Die vorliegende Arbeit widmete sich der zentralen Fragestellung nach der Assoziation ausgewählter Parameter im kranialen CT-Scan mit dem neurologischen Outcome nach Herz-Kreislaufstillstand und somit nach deren Nutzen und Eignung für eine Outcome-Prognose. Dabei wurden zwei primäre Endpunkte verfolgt.

Zum einen wurde die Assoziation der cCT-Parameter relative Hirndichte definierter Interessensregionen und Ausprägung des resultierenden Begleitödems mit der Mortalität nach HKS weiterführend untersucht und die Vorhersagefähigkeit eines, auf der Kombination beider Prädiktoren fußenden, binären Prognosemodells für das Versterben geprüft.

Zum anderen wurde weiterführend, die prognostische Eignung und Leistung eines binären Prognosemodells, basierend auf eben jenen Prädiktoren, bezüglich der Vorhersage eines schlechten Outcome's nach HKS analysiert.

Die aktuellen Leitlinien zur Prognoseabschätzung bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie stellten einen kritischen Punkt in der Beurteilung früherer Prognosestudien heraus. Die Mehrheit existierender Studien auf diesem Gebiet bezogen wache Patienten mit schweren funktionellen und kognitiven Beeinträchtigungen (CPC 3, GOS 3) in die Definition eines „schlechten Outcome's“ ein. Aktuelle Studienergebnisse zur Lebensqualität schwer betroffener Patienten implizieren jedoch eine hinreichende Fragwürdigkeit dieser Vorgehensweise. Bisher berichtete GWR-Cut-Off Werte dürften für ein vergleichsweise schwerer betroffenes Studienkollektiv folglich nicht in gleicher Weise zutreffend sein. In der Konsequenz klassifizierte diese Arbeit ein schlechtes Outcome bei Eintritt des Todes bzw. Übergleiten des Patienten in den vegetativen Zustand und untersuchte diesbezüglich die Gray-White-Matter Ratio Methode weiterführend. Dabei konnte ein, bezüglich aktueller Literatur, vergleichsweise großes Studienkollektiv vorgehalten werden.

Neben den genannten primären Endpunkten beschäftigt sich die vorliegende Untersuchung mit nebengeordneten Fragestellungen welche sich in sekundäre Endpunkte nieder schlugen.

Bereits eine Vielzahl früherer Studien bestätigte die Eignung der relativen Hirndichte als univariater Prädiktor des neurologischen Outcome's nach HKS. Als etablierte Methode deren Bestimmung gilt die GWR. Dennoch blieb die Verankerung eines präzisen Cut-Off Werts in der klinischen Praxis bisher erfolglos, daher untersuchten wir diese Methode an unserem Studienkollektiv weiterführend.

Eine mangelnde Vergleichbarkeit berichteter Studienergebnisse, scheint für bisher mangelnde klinische Relevanz bedeutsam. Nicht zuletzt gründet diese auch auf die häufig divergierende

Auswahl der definitiven Interessensregionen, welche zur Ermittlung der GWR herangezogen und abschließend als geeigneter Prädiktor berichtet wurden. Die vorliegende Arbeit analysierte daher eine große Auswahl an Dichtequotienten, einschließlich bereits Erprobter, mit dem Ziel, jenen mit dem größten prognostischen Potential herauszufiltern und so eine Fokussierung der Messmethodik für zukünftige Untersuchungen zu fördern.

2 Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Als zentrales Einschlusskriterium in die Fallgruppe der Studie wurde die primär erfolgreiche kardiopulmonale Reanimation (cardiopulmonary reanimation; CPR) nach einem stattgehabten Herz-Kreislaufstillstand (HKS) definiert, unabhängig und ohne Kenntnis von Vorerkrankungen oder Nebendiagnosen. Des Weiteren konnte ein Einschluss nur erfolgen, wenn die Patienten innerhalb der ersten 72h nach dem Ereignis eine native computertomografische Schnittbildaufnahme des Schädels (cCT-Scan) erhalten hatten. Die Indikation zu dieser bildgebenden Untersuchung wurde bei protrahierter Bewusstlosigkeit nach Reanimation, neurologischen Defiziten, Krampfanfällen, Hirndruckzeichen und bei Verdacht auf eine neurologische Genese des HKS gestellt. Der Einschluss, die Erfassung und Dokumentation von Informationen zum Ereignis, sowie klinische, labor- und gerätemedizinische Befunde während des stationären Aufenthalts erfolgten durch das betreuende Ärzteteam der kardiologischen Intensivstation des Uniklinikum Jena. Die Outcome-Erhebung erfolgte durch den zuständigen, betreuenden ärztlichen Kollegen 4 Wochen nach dem Ereignis HKS und CPR.

Für den Einschluss in die Kontrollgruppe war die Erfüllung des Kriteriums eines Normalbefundes im vidierten, nativen cCT-Scan notwendig.

Als Ausschlusskriterium galt folglich eine Überschreitung der zeitlichen Frist von 72h bis zum geforderten cCT-Scan nach Ereigniseintritt. Weiterhin führten Artefakte im cCT-Scan zum Ausschluss, wenn dadurch folglich die Durchführung exakter Messungen hinreichend beeinträchtigt wurde. Es erfolgte daher der Ausschluss des Patient ID141, aufgrund von Artefakten durch Hirnelektroden im Interessensgebiet der Basalganglien. Weiterhin erfolgte der Ausschluss dreier Patienten, bei denen intrakranielle morphologische Pathologien, mit konsekutiver intrakranieller Disproportion die valide Messung des begleitenden Hirnödems verhinderten. So wiesen die Patienten ID83 aus der Fallgruppe und ID64 aus der Kontrollgruppe Zeichen eines frühkindlichen Hirnschadens auf, wie kortikale und subkortikale Atrophien mit ballonierten Hinterhörnern, einer Kleinhirnatrophie und einem verdickten und pneumatisierten Schädelknochen. Bei Patient ID57 der Kontrollgruppe führte eine ausgeprägte Hyperostosis frontalis interna der Schädelkalotte, mit folglich Disproportion des intrakraniellen Raums, zum Ausschluss.

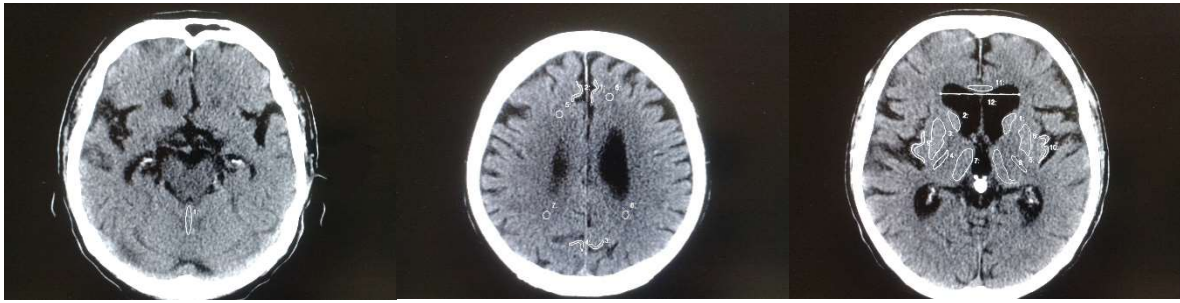


Abbildung 2-1: Patient ID83 Ausschluss bei Zeichen eines frühkindlichen Hirnschadens



Abbildung 2-2: Patient ID57 Ausschluss aufgrund Hyperostosis frontalis interna

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Patientendaten

Neben allgemeinen Patientendaten (Patientenname, Geburtsdatum, Geschlecht) wurden folgende weitere dokumentierte Befunde und Informationen über die zu untersuchenden Fallpatienten aus den Jahren 2004-2012 durch die Mitarbeiter der kardiologischen Intensivstation des UKJ akquiriert, tabellarisch aufgearbeitet und für die Studie bereitgestellt: Datum der CPR, Lokalisation der CPR, Dauer der CPR in min. und Hypoxiezeit, Kreislaufstillstand beobachtet ja/nein, Modus der CPR, Maßnahmen nach CPR (therapeutische Hypothermie ja/nein, IABP ja/nein), initialer EKG-Rhythmus, Überlebenszeit in Tagen, Ursache des Herzstillstands, cCT-Befund, Todesursache und neurologisches Outcome. Die Beurteilung des neurologischen Outcome erfolgte durch den zuständigen, behandelnden Arzt, 4 Wochen nach dem Ereignis anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS). Die Tabelle 2.1 zeigt einen Auszug aus den bereitgestellten Patientendaten.

Tabelle 2.1: anonymisierte Patientendaten, bereitgestellt zu Studienzwecken, auszugsweise

ID	Genus	DOB/ CPR Date	Hypo-thermie	IABP	CRP Loc.	CPR time	beo-bachtet	Laien – CPR	Hypoxie-zeit	EKG	ÜLZ b. Tod	Ätiologie	CT	Todes-ursache	GOS 4W
65	w	Anonymisiert	0	0	1	15	1	0	15	2	5,7	1	1	1	1
124	m	/	1	0	1	20	1	0	20	2	7,06	1	4	1	1
87	m	/	1	0	1	20	1	1	10	2	14,3	1	4	2	1

Legende:

- CPR Lokalisation: 1= Wohnung, 2= Straße, öffentliche Einrichtungen, 3= ITS, 4= Krankenstation, Krankentransport, Arztpraxis, 5= sonstige
- EKG: 1= Flimmern, 2= Asystolie, 3= Elektromechanische Entkopplung, 0= unbekannt
- Ursache Herzstillstand: 1= Akuter Myokardinfarkt, 2= KHK u. andere kardiale Erkrankungen, 3= pulmonale Erkrankungen, 4= gastrointestinale Erkrankungen, 5= Intoxikationen, 6= Aspiration, Bolus, Mineralverschiebungen, 7= sonstig/unklar
- CT: 0= kein CT, 1= gering/mäßig generalisiertes Hirnödem, 2= schweres generalisiertes Hirnödem, 3= lokales/einseitiges Hirnödem, 4= unauffälliger Befund, 5= Blutung/Ischämie, 6= alte Läsion
- Todesursache: 1= Grunderkrankung, 2= hypoxisch-ischämischer Hirnschaden, 3= Sepsis/Pneumonie, Multiorganversagen, 4= Rhythmusstörung, 5= sonstige
- GOS 4W: 1= tot, 2= PVS, 3= schwere neurologische Beeinträchtigung, 4= mittelschwere neurologische Beeinträchtigung, 5= leichte neurologische Beeinträchtigung (nach 4 Wochen)

Von Interesse für die nachfolgenden Untersuchungen waren jedoch vorrangig die allgemeinen Patientendaten, das Datum der CPR, das neurologische Outcome als GOS-Skalenwert nach 4 Wochen, sowie in Einzelfällen detaillierte, vidierte Befunde der cCT-Scans. Diese wurden den elektronischen Patientenakten mittels des SAP-basierten Krankenhausinformationssystems entnommen. Die Archivierung und folglich der Bezug der digitalen Bilddateien der Schädel-Computertomographien, sowie deren Aufruf in eine Workstation, erfolgte unter Verwendung des Radiologieinformationssystem (RIS) und des Picture Archiving and Communication Systems (PACS) des Universitätsklinikums Jena.

2.2.2 Einteilung des Studienkollektivs in Gruppen

Das Studienkollektiv umfasste nach Anwendung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 138 Personen – davon 91 Personen des Fallkollektivs sowie 48 Individuen eines Kontrollkollektivs. Die Analyse der Charakteristik des Studienkollektivs mit Aufschlüsselung der demografischen Daten erfolgt an späterer Stelle, unter Punkt 3.1.

Das Fallkollektiv wurde gebildet aus den, in die Studie eingeschlossenen, primär erfolgreich reanimierten Patienten nach stattgehabtem Herz-Kreislaufstillstand im Zeitraum zwischen Januar 2004 und November 2012.

Die Kontrollgruppe diente der Gewinnung von Referenzwerten für das Flächenverhältnis des intrakraniellen Liquorraums zur gesamt-intrakraniellen Fläche auf der Basalganglienebene in cCT-Scans gesunder Personen verschiedener Altersgruppen. Dies diente der Altersadjustierung der neu beschriebenen Methode zur Quantifizierung eines Hirnödems nach HKS. Die Auswahl der Kontrollpatienten erfolgte basierend auf einem altersbezogenen Gruppen-Matching. Dabei wurden 5 Altersgruppen gebildet. Anschließend wurde der Gesamtanzahl von Fallpatienten jeder einzelnen Alterskategorie je die Hälfte an Kontrollpatienten zugeordnet. Entsprechend der Dezimalstellen wurde auf ganze Zahlen gerundet.

Die anonymisierten cCT-Scans der Kontrollpatienten wurden aus dem PACS akquiriert. Sie stammten von Patienten welche im Zeitraum zwischen Januar und Dezember 2012 im Rahmen diagnostischer Abklärungen in der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Jena (n = 23 DD Schädel-Hirntrauma/ Sturz, n = 18 DD Kopfschmerz, n = 6 unbekannt) eine native, kraniale CT-Schnittbildgebung erhielten.

Im Zuge der Analysen und entsprechend der zentralen Fragestellungen und Ziele dieser Studie wurde das Fallkollektiv zusätzlich, nach zwei Gesichtspunkten kategorisiert. Eine Unterteilung folgte dem Ziel der Mortalitätsprognose und gliederte das Fallkollektiv daher in Patienten welche zum Zeitpunkt der Outcome-Erhebung verstorben waren und jene welche überlebt hatten (GOS1 versus GOS2-5). Dem Ziel der Prognoseabschätzung eines schlechten Outcome's folgend wurde das Fallkollektiv kategorisiert in Patienten welche zum Zeitpunkt der Outcome-Erhebung ein schlechtes Outcome erzielten (GOS1-2) und jene, welche per definitionem dieser Studie ein gutes Outcome zeigten (GOS3-5).

2.3 Messmethode

2.3.1 Geräte und Software

Die Aufnahme der CT-Bilder erfolgte bis Oktober 2007 mit einem GE LightSpeed 16, einem 16-Zeilen-CT. Ab November 2007 kam ein GE LightSpeed VCT 64-Zeilen-CT zur Anwendung (GE Healthcare, Little Chalfort, GB). Gegenstand der Untersuchungen waren ausschließlich native, kraniale CT-Aufnahmen. Die dargestellte Schichtdicke der CT-Bilder welche bis Oktober 2007 entstanden, betrug 3mm pro Schicht für die basalen Schichten und 8mm Schichtdicke oberhalb der Sellaeingangsebene. Ab November 2007 bis August 2009 erfolgte eine Reduktion der Schichtdicke bei der Bilddarstellung auf 2,5mm basal und 5mm bei

Schichten oberhalb der Sellaeingangsebene. Die untersuchten CT-Bilder nach August 2009 wiesen eine Schichtdicke von 5mm pro Schicht im gesamten Bild auf.

Die Bestimmung der Dichte von Interessensgebieten im jeweiligen CT-Bild wurde unter Verwendung einer Cerner ProVision Workstation als Multi-Modality-Befundsoftware und Nutzung enthaltener Auswertungswerkzeuge, an einem 512 x 512 Pixel Befundungsmonitor vorgenommen (CPW, Cerner Corporation, USA). Die Software fungierte überdies als Plattform für Aufrufe bereits archivierter CT-Studien. Der Messvorgang wurde unter Verwendung einer Sony Cybershot-DSC WX7 fotografisch dokumentiert. Die Messergebnisse wurden tabellarisch erfasst und gespeichert (Microsoft Excel 15.0, Microsoft Corporation, USA).

Zur Volumenmessung des intrakraniellen Liquorraums wurde OsiriX Version 5.8.2 als open Source Anwendung zur Darstellung und Verarbeitung radiologischer DICOM-Daten für Forschungszwecke, basierend auf einem Mac OS X Betriebssystem verwendet. Alle in der Arbeit angewandten Auswertungswerkzeuge waren Teil der lizenzfreien Applikation. Die Darstellung erfolgte an einem Apple iMac 21,5 Zoll Bildschirm.

2.3.2 Erhebung absoluter Dichtewerte und Bildung von Dichtequotienten

Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Messmethode zur Ermittlung der Dichte von Hirnsubstanz umschriebener Interessensgebiete basiert auf der Bestimmung der mittleren Hounsfield Unit (HU) dieser und orientiert sich an der von Torbey et al., in seiner Grundlagenarbeit, beschriebenen Messmethodik (Torbey et al. 2000). Diese wurde für unsere Untersuchungen bezüglich der Messorte und des Messvorgangs modifiziert.

Zunächst erfolgte die Festlegung der für die Dichtemessungen wesentlichen Schnittbildebene in axialen Schnittbildserien nativer cCT-Scans um ein standardisiertes und reproduzierbares Messprocedere zu gewährleisten. Es wurden drei zerebrale Ebenen nach Torbey et al. unterschieden. Die Basalganglienebene, definiert als Ebene welche den Nucleus caudatus internus, die Capsula interna, den dritten Ventrikel und die Inselrinde mit der Sylvianischen Fissur abbildet. Weiterhin das Level des Zentrums semiovale, definiert als die 5mm oberhalb der Seitenventrikel gelegene Ebene, die folglich den angrenzenden Sektor visualisiert. Sowie das Level der oberen Konvexität, welche sich wiederum 5mm oberhalb der Ebene des Zentrums semiovale befindet und den Sulcus centralis abbildet (Torbey et al. 2000). Da im Rahmen dieser Arbeit auch das Kleinhirn auf Dichteveränderungen untersucht wurde, erfolgte zusätzlich die Definition zweier weiterer Schnittbildebene. Die Kleinhirnebene, als Ebene in der die Pons

cerebri, die Pedunculi cerebelli und der Cortex cerebelli abgebildet wird und schließlich die Vermis Ebene, definiert als jenes Schnittbild in welcher der Querschnitt des Vermis cerebelli möglichst vollständig abgebildet wird. Der beispielhaften Veranschaulichung der zerebralen und zerebellaren Messebenen dienen jeweils die Abbildungen 2-3 bis 2-7, welche auf die Erläuterungen zum Messvorgang in jeder Ebene folgen.

In jeder der beschriebenen Messebenen wurden die für die Dichtemessungen wichtigen Regionen (region of interest – ROI) definiert und in ein standardisiertes Messprotokoll aufgenommen. Diese umfassten je Ebene immer Regionen sowohl grauer als auch weißer Hirnsubstanz. Beim Messvorgang wurde unter Verwendung eines Freihandmarkierwerkzeuges die jeweilige Interessensregion, so beispielsweise das zu untersuchende Kerngebiet oder ein definierter Bereich der Hirnrinde umfahren oder mittels eines Ellipsen-Markierwerkzeugs in einem umschriebenen Bezirk der Hirnsubstanz eine elliptische Markierung gesetzt. Nachfolgend wurde die mittlere Dichte des innerhalb der Markierung gelegenen Bereichs, als mean HU, dokumentiert.

In der Basalganglienebene wurden 11 ROI's untersucht: Nucleus Caudatus, Putamen und Thalamus bihemisphärisch, sowie das Caput Corporus Callosi. Das Interessensgebiet; posteriore Capsula interna ist definiert als Umfahrung des Crus posterior der Capsula interna und wurde ebenfalls bihemisphärisch bestimmt. Ebenso wie die ROI der grauen Substanz der Inselrinde aus dem Versorgungsbereich der Arteria cerebri media (MCA).



Abbildung 2-3:
Basalganglienebene mit Messmarkierungen: Nucleus caudatus (1/2), Putamen (3/5), posteriore Capsula interna (4/6), Thalamus (7,8), Inselrinde bds. (9/10), Caput Corporus Callosi (11), größter Diameter der Vorderhornventrikel

In der Ebene des Zentrum semiovale wurden 8 ROI's untersucht: je eine Region im Cortex cerebri, beidseits der Fissura longitudinalis im Stromgebiet der Arteria cerebri anterior (ACA) und Arteria cerebri posterior (PCA), sowie je eine Region im Marklager des Stromgebietes der ACA und PCA bihemisphärisch. Die Markierung erstgenannter Regionen erfolgte unter Verwendung eines Freihandmarkierwerkzeuges durch Umfahren der Zielstruktur innerhalb eines gut lokalisierbaren Gyrus. Die korrekte Lage der ROI war bedeutsam, mit Position innerhalb des definierenden arteriellen Stromgebiets und gleichsam kalottenfern, um Messungenauigkeiten durch strahlaufhärtende Artefakte zu vermeiden. Die Interessensgebiete der Substantia alba werden durch die Positionierung je einer elliptischen Markierung mit einer Fläche von ca. 15mm^2 gemessen. Bezüglich der ROI weißer Substanz galt es immer die Position so zu wählen, dass gleichsam die definierenden Kriterien erfüllt sowie das Risiko von Messfehlern, durch innerhalb der Markierung gelegene Gefäßanschnitte, minimiert würden.

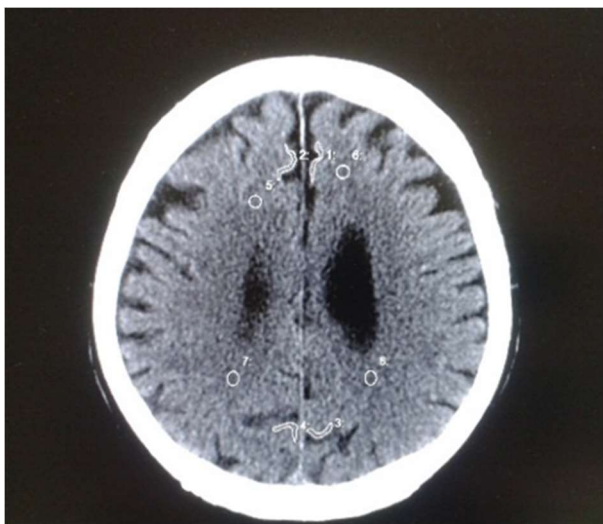


Abbildung 2-4:
Ebene des Zentrum semiovale mit Messmarkierungen: graue Substanz im Stromgebiet ACA (1,2), PCA (3,4); weiße Substanz im Stromgebiet ACA (5,6), PCA (7,8)

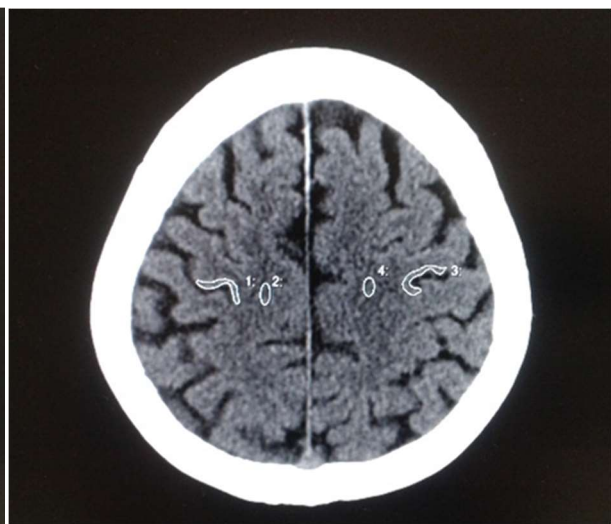


Abbildung 2-5:
Messebene auf Höhe der oberen Konvexität mit Messmarkierungen: graue Substanz des Sulcus centralis (1/3), weiße Substanz in Umgebung des Sulcus centralis (2/4)

In der Messebene der oberen Konvexität wurden vier ROI's untersucht: je zwei Regionen im Cortex cerebri des Sulcus centralis beider Hirnhemisphären und je zwei Regionen im Marklager des Sulcus centralis, ebenfalls bihemisphärisch. Die Cortexregion wurde markiert, durch Aufsuchen des Sulcus centralis und Umfahrung durch eine Freihandmessung. Die korrekte Platzierung der Interessensgebiete im Marklager erfolgte als jeweils 15mm^2 große elliptische Markierungen der weißen Substanz in unmittelbarer räumlicher Umgebung des Sulcus centralis.

In der Kleinhirnebene wurden 5 ROI's untersucht: je eine Region in der Pons, in jedem Kleinhirnschenkel und im Cortex cerebelli jeder Kleinhirnhemisphäre. Die Markierung der Interessensregionen in dieser Ebene erfolgte ausschließlich unter Anwendung eines Ellipsenmarkierwerkzeuges. Das Interessensgebiet in der Pons wurde, durch die Positionierung einer Ellipse mit einer Fläche von ca. 100mm^2 , mittig in den vorderen zwei Dritteln der pars basilaris pontis, gemessen. Dabei war eine Miterfassung des Aquaeductus mesencephalicus aufgrund von Messungenauigkeiten unzulässig. Die ROI's in der Substantia alba wurden so platziert, dass je eine ca. 50mm^2 große Ellipse in einem Kleinhirnstiel jeder Hemisphäre lokalisiert war. Die Markierung der Cortexregion erfolgte bihemisphärisch, durch je eine Ellipse mit einer Fläche von ca. 50mm^2 . Diese wurden individuell ausgerichtet um Störeinflüsse, gehäuft in der hinteren Schädelgrube vorkommender, strahlaufhärtender Artefakte, zu minimieren.



Abbildung 2-6:
Ebene auf Höhe des Kleinhirns mit Messmarkierungen: Pons cerebri (1), Pedunculus cerebelli bds. (2,3), Cortex cerebelli bds. (4,5)



Abbildung 2-7:
Vermisebene mit Markierung: Vermis cerebelli(1)

In der Vermisebene wurde eine ROI untersucht. Die Dichtemessung der grauen Substanz des Vermis cerebelli erfolgte durch Platzierung eines elliptischen Messareals mit einer Fläche von 50mm^2 im Vermis cerebelli.

Jede durch Freihand- und Ellipsenmarkierung ausgewählte ROI wurde nummeriert und die innerhalb der Markierung ermittelten Messwerte angezeigt, beispielhaft nachvollziehbar in Abb. 2-7. Der Messdatenanzeige konnten folgende Informationen in absteigender Reihenfolge entnommen werden; die Größe der gemessenen Fläche in mm^2 , der geringste ermittelte

Dichtewert innerhalb des Messbereichs in HU, der größte gemessene Dichtewert in HU. Der Mittelwert aller in der Interessensregion gemessener Hounsfield Units und somit der für die weiteren Analysen zentrale Messwert, konnte ebenfalls abgelesen werden. Der Mittelwert der gemessenen Hounsfield Units der einzelnen Patienten wurde abschließend in einem Messprotokoll tabellarisch dokumentiert.

Die erhobenen Dichtemesswerte der bihemisphärisch untersuchten Interessensregionen jedes Patienten wurden gemittelt. Nachfolgend wurden die auf diese Weise erhobenen absoluten Dichtemesswerte zur Berechnung definierter Dichteverhältnisse grauer zu weißer Hirnsubstanz (Grey-White-Matter Ratios; GWR's) herangezogen. Die folgende Tabelle stellt einen Überblick über alle gebildeten und untersuchten GWR's dar und visualisiert gleichsam die zur Berechnung herangezogenen Interessensregionen (Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Dichtequotienten grauer zu weißer Hirnsubstanz (GWR) und die zur Ermittlung jeder GWR herangezogenen Dichtemessregionen

Bezeichnung	Interessensregionen grauer Substanz									Interessensregionen weißer Substanz						
	ACA_g	PCA_g	IN	SC_g	NC	PUT	TH	CER-C	CER-V	ACA_w	PCA_w	SC_w	PCI	cCC	CER-P	Pons
GWR-T	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
GWR-AV	x			x	x	x				x		x	x	x		
GWR-CER	x	x		x						x	x	x				
GWR-ACA	x									x						
GWR-PCA		x									x					
GWR-BG1						x							x			
GWR-BG2						x								x		
GWR-BG3					x								x			
GWR-BG4					x									x		
GWR-BG5							x						x			
GWR-BG6							x							x		
GWR-BG-SUM					x	x	x						x	x		

Anmerkungen:

Interessensgebiete graue Substanz von oben links nach rechts: Kortex Stromgebiet ACA- und PCA (ACA_g, PCA_g), Inselkortex (IN), Sulcus centralis (SC_g), Nucleus caudatus (NC), Putamen (PUT), Thalamus (TH), Kortex cerebellär (CER_C), Vermis (CER-V)

Interessensgebiete weiße Substanz von links nach rechts: Stromgebiet ACA- und PCA (ACA_w, PCA_w), Sulcus centralis (SC_w), Capsula interna posterior (PCI), caput Corporis callosi (cCC), Pedunculi cerebelli (CER-P), Pons

2.3.3 Quantifizierung des Hirnödems

Die in der vorliegenden Arbeit entwickelte Methode zur Messung des Hirnödems stellt ein indirektes Messverfahren dar, mit dem Ziel, das Vorliegen und die Ausprägung eines Hirnödems bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach HKS zu objektivieren, zu quantifizieren und somit dessen Nutzbarkeit für eine Prognoseabschätzung zu überprüfen. Da die Ausbreitung des generalisiert schwellenden Hirngewebes durch die feste umgebende Schädelkalotte eine natürliche Begrenzung erfährt, geht dessen Ausdehnung vorrangig zu Lasten des umgebenden inneren- und äußeren Liquorraums, dem cerebrospinalen fluid space (CFS), welcher sich folglich verkleinert. Dieser Zusammenhang stellt die Basis der folgenden Messmethode dar, bei welcher von der Reduktion des CFS, auf das Ausmaß einer enzephalen Volumenzunahme im Rahmen eines generalisierten Hirnödems geschlossen wurde.

Die Quantifizierung des begleitenden Hirnödems nach HKS erfolgte dabei als relatives Hirnödem, ermittelt als Verhältnis der Fläche des CFS auf der Basalganglienebene zur gesamt-intrakraniellen Fläche auf dieser Ebene (relativer-CFS).

Die Flächenmessung erfolgte dabei unter Anwendung eines semiautomatischen Segmentations-Algorithmus, welcher als Plugin der Neuroimaging- und Analysesoftware OsiriX bereitgestellt wird (NMSegmentation plugin OsiriX, München, 2009). Das Programm bietet dabei eine Auswahl von vier verschiedenen Algorithmen; Varianten der als „growing ROI“ bezeichneten Segmentationstechnik. Die Segmentation erfolgte mittels des Algorithmus: „connected threshold“, bei welchem Voxel deren Intensitätswert innerhalb eines definierten Intervalls liegen, ausgewählt und segmentiert werden. Das Segmentationsintervall musste dabei so bestimmt werden, dass der Liquorraum, als Gegenstand der Messungen, einerseits möglichst vollständig und gleichsam mit weitestgehend klarer Abgrenzung zum umgebenden Hirngewebe erfasst wird. In einer Testserie mit 20 Personen wurde daher, die obere und untere Schwelle des Segmentationsintervalls für den CFS, orientierend an Dichtewerten für Liquor aus der Literatur, modifiziert und in dieser Arbeit wie folgt definiert; unterer Schwellenwert des Intervalls -10 HU. Der obere Schwellenwert des Segmentations-bereichs wurde für jeden Patienten individuell bestimmt und weist im Fallkollektiv einen Mittelwert von 17 ± 2.29 HU auf.

Die individuelle obere Segmentationsgrenze wurde bestimmt, indem zunächst eine elliptische ROI mit einer Fläche von 5mm^2 , in das periventrikuläre Marklager platziert und so dessen mittlere, absolute Dichte bestimmt. Anschließend wurde, um eine ausreichende Abgrenzung zum umgebenen Hirngewebe zu gewährleisten, der ermittelte Schwellenwert um zwei Hounsfield Einheiten reduziert. Bedeutsam ist diese Vorgehensweise insbesondere bei älteren

Patienten mit einer als Leukariosis bezeichneten symmetrischen Dichteminderung des periventrikulären Marklagers, ein häufiges morphologisches Korrelat zerebraler Mikroangiopathien.

Nachdem die individuellen Segmentationsgrenzen bestimmt, der Segmentationsalgorithmus ausgewählt und die Basalganglienebene aufgesucht wurde, startet der Messvorgang mit der Markierung eines Bereichs des CFS, unter Nutzung des growing-ROI Werkzeugs. Die Abbildung 2-8 dient der besseren Nachvollziehbarkeit der Software-Einstellungen.

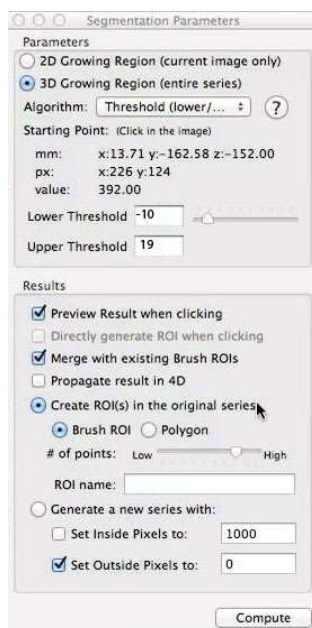


Abb. 2-8: Eingabe der Messparameter für die Messung des intrakraniellen intra- und extraventrikulären Liquorraumvolumen mit Osiri X

Entsprechend des Segmentationsalgorithmus‘ „connected treshold“ wurden alle benachbarten, den Segmentationsgrenzen entsprechenden, Bildausschnitte innerhalb der ausgewählten Segmentationsebene automatisch markiert. Bei der Erstauswahl wurden nicht benachbarte Bereiche zunächst nicht erfasst. Die Markierung dieser und das neuerlichem Starten des Algorithmus ergänzte die Segmentierung und ließ die zu messende Interessensregion um die neu markierten Areale und deren benachbarten Bereiche, anwachsen.

Nachfolgend wurde die gesamt-intrakranielle Fläche auf der Basalganglienebene nach dem gleichen Prinzip, jedoch mit modifizierten Segmentationsgrenzen erfasst. Die untere Segmentationsgrenze betrug -10 HU, die obere Segmentationsgrenze +200 HU. Die Fläche des CFS und des gesamt-intrakraniellen Gewebes auf der Basalganglienebene sowie die individuellen Segmentationsgrenzen wurden in einem Messprotokoll dokumentiert und nachfolgend der relative-CFS nach der Gleichung 2.1 berechnet.

$$\text{relativer} - \text{CFS} = \frac{\text{CFS}_{\text{BGE}}}{\text{CFS}_{\text{gesamt}}}$$

Gleichung 2.1

Wie unter Punkt 3.3.2 noch detailliert geschildert wird, konnte eine signifikante Einflussnahme des Patientenalters auf die Hirnödeme-Messung relativer-CFS bewiesen werden. Daraus resultierte die Notwendigkeit einer Altersadjustierung der erhobenen Messwerte.

Zunächst wurde das Studienkollektiv gesunder Personen ohne stattgehabtem HKS (Kontrollkollektiv) in 5 Altersgruppen unterteilt. Patienten jünger als 40 Lebensjahre (LJ), zwischen dem 41.-55. LJ, dem 56.-70. LJ, dem 71.-80. LJ und älter als 81 Lebensjahre. Für jede Altersgruppe wurde der mittlere relative-CFS aus den Messwerten der Kontrollpatienten bestimmt und dieser als Referenzwert für einen normwertigen CFS der entsprechenden Altersgruppe herangezogen. Die Quantifizierung des globalen Hirnödems nach HKS erfolgte somit altersadjustiert, indem ausgehend vom ermittelten, relativen-CFS, für jeden Patienten des Fallkollektivs, der erreichte Anteil am entsprechenden, altersabhängigen Referenzwert berechnet wurde (altersadjustierter, relativer-CFS). Die Normwerttabelle ist unter Punkt 3.2.2 einsehbar.

2.4 Statistische Analysen

2.4.1 Angewandte statistische Untersuchungen

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit *IBM statistics SPSS V 21.0* (IBM Corporation, 2012, USA).

Um einen detaillierten Überblick über das, bereits unter Punkt 2.2.1 beschriebene, Patientenkollektiv zu erhalten wurden deskriptiv-statistische Untersuchungen im Fall- und Kontrollkollektiv durchgeführt. Intervallskalierte Variablen wurden charakterisiert, unter Angabe von Kenngrößen wie Anzahl, Minimal-, Maximal-, Mittelwert, Quantilen und Streuungsmaße. Für rang- und nominalskalierte Daten wurden Häufigkeitsverteilungen untersucht.

Die Dichte- und Volumenmesswerte metrischer Skalierung, wurden zunächst einzeln unter Angabe von Anzahl, Minimal-, Maximal-, Mittelwert, Quantilen und Streuungsmaße untersucht und nachfolgend zusätzlich getrennt nach dem neurologischen Outcome (GOS-Skalenwert).

Die Überprüfung der Datenverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Histogramm. Die weiterführenden Untersuchungen mittels statistischer Tests (Intergruppenvergleiche) erfolgte daher mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben. Die Daten sind daher, sofern nicht anders gekennzeichnet, in Text, Abbildung oder Tabelle je als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Zur Untersuchung der Sensitivität, Spezifität der diagnostischen Tests und zur Auswahl eines geeigneten Cut-off-Werts der GWR wurde eine „Receiver-Operating-Characteristic“-Analyse (ROC) erstellt. Die Werte der Fläche unter der Kurve (Area under the curve; AUC) werden mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Der GWR-Wert mit der höchsten Sensitivität für ein schlechtes neurologisches Outcome / für das Versterben und einer Spezifität von 100% wurde als Cut-off Wert definiert.

Die Untersuchung der primären Endpunkte dieser Arbeit, mit Entwicklung von prognostischen Schätzmodellen erfolgte mittels des statistischen Verfahrens der binären logistischen Regression, auf welches nachfolgend detailliert eingegangen wird.

2.4.2 Grundlagen der binär logistischen Regressionsanalyse

Ein Regressionsverfahren untersucht den Einfluss unabhängiger Variablen (UV, Prädiktor) $X_1, X_2 \dots X_m$ auf die abhängige Variable Y (AV, Zielvariable). Eine binär skalierte Zielvariable Y (z.B. Y=GOS5 Ja/Nein), ist aufgrund der mangelnden Residuen-Normalverteilung und – Streuungsgleichheit für eine lineare Regression ungeeignet. Die logistische Regression untersucht den statistischen Zusammenhang zwischen den Prädiktoren X und der Zielvariable Y über die Ermittlung einer Eintrittswahrscheinlichkeit des Zielereignisses $p = P(Y=1)$. Der Vorteil liegt in der Erweiterung des dichotomen Wertebereichs zu einem Wertebereich zwischen 0,0 bis 1,0 für eine ermittelte Wahrscheinlichkeit.

Mittels des Maximum-Likelihood-Schätzverfahren werden iterativ die optimalen Schätzwerte der Koeffizienten einer Regressionskurve (Abbildung 2-9) und Regressionsgleichung (2.2) gesucht, welche anhand bestimmter Prädiktoren die tatsächlich in einer Stichprobe beobachtete Zielvariable mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit ermitteln und voraussagen.

$$\hat{p}_i = \frac{e^{(a + \sum b_k X_{ki})}}{1 + e^{(a + \sum b_k X_{ki})}}$$

Gleichung 2.2: logistische Funktionsgleichung

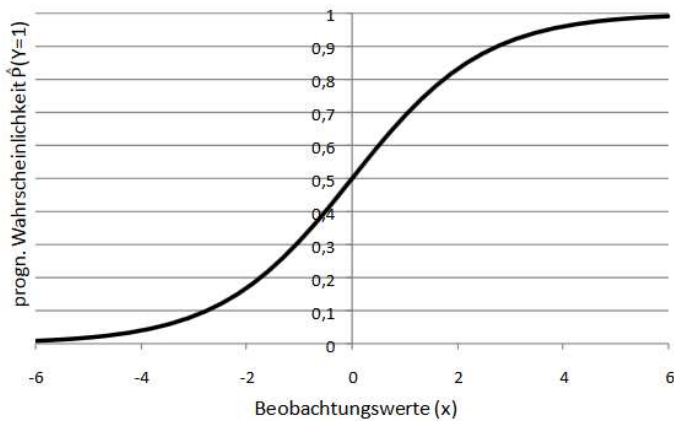


Abb.2-9: Allgemeine logistische Funktionskurve

Die Regressionskoeffizienten a und b beschreiben die Lage und Form der Funktionskurve. Die Steigung der Regressionskurve (b -Koeffizient) ist dabei maßgeblich vom Ausgangswert des Prädiktors abhängig. Eine gleichbleibende Steigerung der UV X zieht jedoch nicht gleichsam eine stetig gleichartige Veränderungsrate von P nach sich. So führt die Betragsänderung des extrem hohen oder niedrigen Ausgangswerts eines Prädiktors nur zu geringeren Änderungen der Eintrittswahrscheinlichkeit (P). Liegt der Ausgangswert von X jedoch im mittleren Wertebereich, beeinflussen schon kleine Betragsänderungen diese stark.

Die Umformung der Funktionsgleichung (2.2) in eine Logit-Gleichung (2.3), mit Linearstellung der Prädiktoren und ihrer Schätzparameter, dient einer anschaulicheren Interpretation der Einflussstärke der Prädiktoren auf die Zielvariable.

$$\ln\left(\frac{\hat{P}_i}{1 - \hat{P}_i}\right) = a + \sum b_k \times X_{ki}$$

Logit-Gleichung 2.3

In einem multivarianten Modell wird die partielle Einflussstärke eines Prädiktors durch den Regressionskoeffizient B ausgedrückt. Ein positiver Regressionskoeffizient zeigt eine Zunahme, ein Negativer die Abnahme von P bei Zunahme der jeweiligen UV an.

Die Logit-Gleichung (2.3) erschwert die Interpretation des empirischen Einflusses auf die Zielvariable. Daher erfolgt eine Umformung der Gleichung und Formulierung der Gewinnchance (odds), dem Verhältnis der erwarteten Wahrscheinlichkeit für das Ereignis $Y=1$ zur Komplementärwahrscheinlichkeit $Y=0$ (Gleichung 2.4). Dadurch wird der mögliche Wertebereich auf jede beliebige positive Zahl erweitert.

$$\frac{\hat{P}_i(Y=1)}{1 - \hat{P}_i(Y=1)}$$

Gleichung 2.4

Ein Odds von 1 bedeutet die gleiche Eintrittswahrscheinlichkeit für beide Alternativen der Zielvariable, ein Wert größer als 1,00 geht mit einem Anstieg von P , ein Wert kleiner als 1,00 wiederum die Verringerung der Eintrittswahrscheinlichkeit der zu erklärenden Variable einher. Um den Einfluss einer oder mehrerer Regressoren auf die Gewinnchance noch genauer und zudem unabhängig vom Ausgangswert von X berechnen und interpretieren zu können, wird das Odds ratio gebildet, das Verhältnis der Gewinnchance vor und nach der Erhöhung von X (Gleichung 2.5).

$$\frac{\frac{\hat{P}_i}{1 - \hat{P}_i} \text{ (für den um eine Einheit erhöhten } X_{1i} \text{ - Wert "m" + 1)}}{\frac{\hat{P}_i}{1 - \hat{P}_i} \text{ (für einen } X_{1i} \text{ - Wert "m")}} = \frac{e^a \times e^{(b_1[X_{1i}+1])}}{e^a \times e^{(b_1X_{1i})}} = \frac{e^{(b_1[X_{1i}+1])}}{e^{(b_1X_{1i})}} = \frac{e^{(b_1X_{1i})} \times e^{b_1}}{e^{(b_1X_{1i})}} = e^{b_1}$$

Gleichung 2.5

Der so neu, zur Beschreibung der Effektstärke, geschaffene Effektkoeffizient „ $(\exp b_k)$ “ eines Prädiktors im Regressionsmodell ist ein Multiplikationsfaktor, welcher angibt wie sich die erwartete Eintrittswahrscheinlichkeit des Ereignisses $Y=1$ ändert, wenn sich die UV um eine definierte Einheit erhöht.

Die Evaluation des Regressionsmodells erfolgt mit Hilfe von Maßzahlen zur Überprüfung der Modellgüte. Die Log-Likelihood-Methode überprüft die statistische Signifikanz des Gesamt-Modells, indem ermittelt wird ob durch die Hinzunahme der UV zum Null-Modell eine hinreichende Verbesserung des Modells an den Datensatz erzielt wird. Die Pseudo-R-Koeffizienten (Cox & Snell R, Nagelkerke R) sind Fit-Indizes zur Bewertung der Modellgüte. Diese zeigen die Zunahme des Schätzerfolgs des Null-Modells durch das Prädiktoren-Modell an.

Ein direkter Vergleich des Einflusses der Einzelprädiktoren ist erst möglich, wenn eine Teilstandardisierung der Regressionskoeffizienten und Effektkoeffizienten mittels der Standardabweichung der UV erfolgt ist. (Urban et Mayerl 2008, Bender et al 2007)

2.4.3 Anwendung der logistischen Regressionsanalyse

Die Verwendung der Regressionsanalyse zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde gewählt, weil dies die geeignete Methode zur Beschreibung des quantitativen Zusammenhangs zwischen AV und UV, und somit zur Vorhersage der abhängigen Variable ist. Die binär logistische Regression wurde gewählt weil eine binär skalierte Zielvariable untersucht werden sollte.

Zielvariable Y war das neurologische Outcome, also der erzielte Skalenwert auf der GOS, 4 Wochen nach HKS. Es wurden zwei Endpunkte dieser unterschieden. Erstens: Outcome „Versterben“ (Y_v); die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Versterbens ($Y = 1 = \text{GOS}1$) und Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Konträrereignis „Überleben“ ($Y = 0 = \text{GOS } 2-5$). Zweitens: Outcome „schlechtes Outcome“ (Y_s); die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines schlechten neurologischen Outcome's ($Y=1=\text{GOS}1+2$) und Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Konträrereignis „gutes neurologisches Outcome“ ($Y=0=\text{GOS}3-5$).

Folgende UV's wurden untersucht; die Grey-White-Matter Ratio definierter Interessensregionen (X_{GWR}) und der altersadjustierte, relative-CFS ($X_{altersadj. \text{relativer-C}}$).

Zunächst erfolgte eine datenbasierte und messmethodische Vorauswahl der für die Regression geeigneten UV's. Anschließend erfolgte die Untersuchung des Zusammenhangs und Einflusses der UV auf die AV als binär logistische Regression. Die Prädiktoren wurden blockweise zum Modell hinzugefügt. Der Einschluss jeder UV ins Vorhersagemodell erfolgte, wenn mittels der WALD-Statistik ein signifikanter Einfluss auf die AV bewiesen wurde. Das Signifikanzniveau betrug 5% ($p < 0,05$) zur Ablehnung der Nullhypothese: die unabhängige Variable X hat keinen Einfluss auf die Zielvariable. Die Vorhersagekraft jedes Regressionsmodells wurde durch eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analyse beurteilt, dabei fungierte die Area under the curve (AUC) als Gütekriterium. Datensätze mit fehlenden Daten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Zur Veranschaulichung wurde mit Diagrammen (Boxplot, Balken-, Streudiagramm) und Tabellen gearbeitet.

Alle statistischen Untersuchungen erfolgten mit *IBM statistics SPSS V 21.0* (IBM Corporation, 2012, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristik des Studienkollektivs

Die Tabelle 3.1 gibt einen umfassenden Überblick über das Studienkollektiv, bestehend aus Patienten der Fallgruppe (Fallkollektiv) und der Kontrollgruppe (Kontrollkollektiv). Es erfolgte eine Auflistung aller uns zu Studienzwecken übermittelten Daten des Fallkollektivs. Die für die vorliegende Arbeit relevanten Charakteristika wurden zusätzlich mit * gekennzeichnet.

Tabelle 3.1: Charakteristik des Studienkollektivs der Studie klassifiziert nach Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv

Charakteristika	Fallkollektiv	Kontrollkollektiv
	Patienten mit Ereignis	Patienten ohne Ereignis
Stichprobenumfang * n	91	47
Genus *		
Anteil weiblich in %	25.3	50
Anteil männlich in %	74.7	50
Alter *		
mittleres Alter [± SD]	63,81[± 15,347]	64,58 [± 17,039]
Anteil unter 40J in %	18.7	18.8
Anteil 41 - 55 J in %	18.7	20.8
Anteil 56 - 70 J in %	27.5	18.8
Anteil 71 - 80 J in %	24.3	27.1
Anteil über 81 J in %	11.0	14.6
neurologisches Outcome * Anzahl [%]		
Versterben (GOS 1)	59 [64.8]	-
Überleben (GOS 2-5)	32 [35.2]	-
schlechtes Outcome (GOS 1+2)	74 [81.3]	-
gutes Outcome (GOS 2-5)	17 [18.7]	-
Einsatz Hypothermie in % *	52.7	-
CPR-Dauer in min [± SD]	24.92 [± 16.177]	-
Laien-Reanimation erfolgt in %	40	-
EKG	1 = Flimmern 2 = Asystolie 3 = EMD Unbekannt 7.6 %	-
Diagnose-Ursache	1 = 31 % 2 = 24.1 % 3 = 6.9 % 4 = 2.3 % 5 = 17.2 % 6 = 17.2 % Unbekannt 1.6 %	-
Todesursache	1 = Grunderkrankung 2 = HIE 3 = Sepsis/MOV/Pneu 4 = HRST 5 = sonstig 5 = 10.1 %	-

Legende: * für die vorliegenden Studie relevanten Charakteristika: Genus, Alter, neurologisches Outcome, Einsatz Hypothermie ja/nein,
Anmerkung: EKG = initialer EKG-Rhythmus

Der Anteil männlicher Personen am Fallkollektiv betrug mit 68 von 91 Personen 74,7%, währenddessen der weibliche Anteil in dieser Gruppe mit 23 Personen 25,3% betrug. Die Kontrollgruppe umfasste eine Anzahl von 48 Personen, davon waren 24 Individuen männlich (50%) und 24 Individuen weiblich (50%). Die Abbildung 3-1 visualisiert diesen Sachverhalt in Form eines Balkendiagramms.

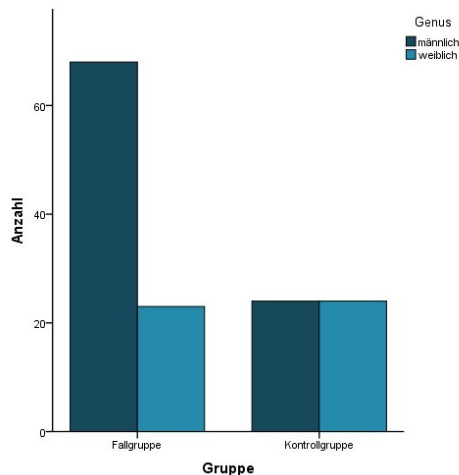


Abbildung 3-1: gruppiertes Balkendiagramm der Geschlechterverteilung im Fall- und Kontrollkollektiv

In der Fallgruppe betrug das mittlere Alter 63,8 Jahre (SD 15,35). Der jüngste Patient zählte 15, der Älteste 93 Lebensjahre. In der Kontrollgruppe betrug das Alter im Mittel 64,6 Jahre (SD 17,04). Der jüngste Patient zählte 21, der Älteste 92 Lebensjahre. Beide Gruppen waren normalverteilt. Für die Altersadjustierung der Hirnödeme-Messungen wurden die Patienten in fünf Altersgruppen kategorisiert; Patienten jünger als 40 Jahre, Patienten zwischen 41-55 Jahre, zwischen 56-70 Jahre, zwischen 71-80 Jahre und Patienten älter als 81 Jahre. (Tabelle 3.1).

Bei der Erhebung des neurologischen Outcome im Fallkollektiv, 4 Wochen nach dem Ereignis (Fallkollektiv) zeigten 3 von 91 Patienten (3,3%) eine gute Erholung mit nur leichten Beeinträchtigungen (GOS5), 10 Patienten (11 %) zeigten mittelgradige und weitere 4 Patienten (4,4%) schwergradige Beeinträchtigungen bei vorhandenem Bewusstsein. Insgesamt erzielten folglich 17 von 91 Patienten (18,7%) ein gutes neurologisches Outcome (GOS3-5). 15 von 91 Patienten (16,5%) hingegen waren zum Erhebungszeitpunkt im vegetativen Status (GOS2), die restlichen 59 Patienten (64,8%) verstarben (GOS1). Insgesamt konnte 4 Wochen nach HKS bei 74 von 91 Patienten des Fallkollektivs (81,3%) ein schlechtes neurologisches Outcome (GOS1+2) erhoben werden. Insgesamt überlebten 32 von 91 Patienten (35,2%) das Ereignis. Die Abbildung 3-2 zeigt die Verteilung des neurologischen Outcome im Fallkollektiv als einfaches Balkendiagramm.

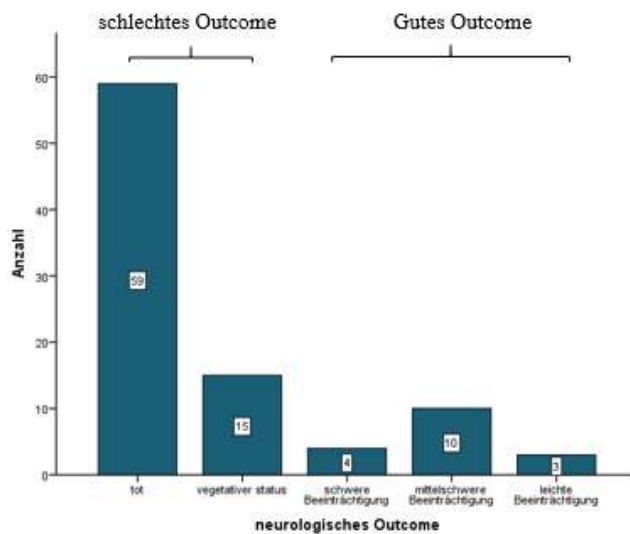


Abbildung 3-2: Balkendiagramm der Verteilung des neurologischen Outcome als erreichter Skalenwert der GOS 4 Wochen nach dem Ereignis

Anmerkung: tot (GOS1), vegetativer Status (GOS2), schwere Beeinträchtigung (GOS3), mittelschwere Beeinträchtigung (GOS4), leichte Beeinträchtigung (GOS5)

Eine therapeutische Hypothermie wurde bei 48 von 91 Patienten des Fallkontingents eingesetzt (52.7%). Die in Tabelle 3.1 aufgeführten Daten zur CRP-Dauer, Laien-Reanimation, initialem EKG-Rhythmus, Diagnose-Ursache und Todesursache wurden zur Vervollständigung angeführt, jedoch weiterführend nicht für die Untersuchungen der vorliegenden Studie verwendet. Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der durchgeführten Dichte- und Hirnödeme-Messungen beschrieben.

3.2 Messergebnisse

3.2.1 Absolute Dichtemesswerte definierter Interessensregionen im Vergleich

Anhand der eingangs geschilderten Messmethodik wurde, in definierten Interessensregionen (region of interest, ROI) linker und rechter Hirnhemisphäre, die absolute Dichte in Hounsfield Units erhoben. Die Dichtemesswerte der korrespondierenden Messregionen jedes Patienten wurden gemittelt. Die mittleren, absoluten Dichtewerte der Interessensregionen grauer Substanz (grey matter, GM; ROI_GM) und weißer Substanz (white matter, WM; ROI_WM) wurden primär auf signifikante Unterschiedlichkeit zwischen Patienten der Fallgruppe mit schlechtem Outcome (FG_GOS1+2) versus Patienten der Fallgruppe mit gutem Outcome (FG_GOS3-5) untersucht (b). In einer Nebenbetrachtung erfolgte zudem die Analyse auf

signifikante absolute Dichteunterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe (b). Die Ergebnisse wurden in der nachfolgend tabellarisch erfasst (Tabelle 3.2, 3.3).

Tabelle 3.2 : Vergleich der Verteilung der Dichtemesswerte (M , SD) der Interessensregionen grauer Substanz zwischen Patienten verschiedenen neurologischen Outcome's und Kontrollenpatienten

Interessensregion	Fallgruppe			Kontrollgruppe <i>n</i> = 48	Test ¹	
	Alle Fallpatienten <i>n</i> = 91	Schlechtes Outcome <i>n</i> = 74	Gutes Outcome <i>n</i> = 17		<i>t</i> ^{<i>a</i>}	<i>t</i> ^{<i>b</i>}
	<i>M</i> [± <i>SD</i>]	<i>M</i> [± <i>SD</i>]	<i>M</i> [± <i>SD</i>]			
Graue Substanz						
ACA_g	29.86 [± 3.28]	29.84 [± 3.39]	29.98 [± 2.88]	30.39 ^a [± 2.64]	- 1.03***	- .16
PCA_g	30.47 [± 3.32]	30.1 [± 3.23]	32.08 [± 3.33]	31.24 ^a [± 2.49]	6.08***	- .16
SC_g	29.84 [± 3.68]	30.72 [± 3.82]	30.36 [± 3.08]	30.03 ^a [± 3.05]	- 3.03***	- .64
Insula	31.57 [± 2.95]	31.37 [± 2.92]	32.39 [± 3.04]	30.96 [± 2.32]	1.32	- 1.26
PUT	30.43 [± 2.55]	31.19 [± 4.03]	33.25 [± 2.8]	31.16 ^b [± 2.24]	.79	- 2.01*
NC	30.16 [± 3.86]	29.98 [± 4.86]	32.34 [± 2.96]	30.56 ^b [± 2.06]	- .23	- 2.02*
TH	30.29 [± 3.33]	30.01 [± 3.34]	31.7 [± 2.99]	27.26 ^a [± 2.14]	5.52***	- 1.92
CER_g	34.55 [± 4.65]	37.14 [± 4.45]	39.35 [± 5.21]	34.78 [± 2.03]	.05	- 1.56

Anmerkungen:

Interessensgebiete graue Substanz von oben nach unten: Kortex Stromgebiet ACA- und PCA (ACA_g, PCA_g), Sulcus centralis (SC_g), Inselkortex (Insula), Putamen (PUT), Nucleus caudatus (NC), Thalamus (TH), Kortex cerebellär (CER_g)

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

^a Vergleich zwischen Fall - zum Kontrollkollektiv mit *** für $p < .001$

^b Vergleich der Gruppen schlechtes Outcome vs. gutes Outcome mit *für $p < .05$

Im Vergleich zwischen Patienten guten und schlechten neurologischen Outcome's (GOS1-2 vs. GOS3-5) wurden bezüglich der ROI_GM für die Interessensregionen PUT und NC statistisch signifikant kleinere, absolute Dichtewerte für die Patienten mit schlechtem Outcome ermittelt. Die übrigen ROI_GM wiesen im Trend ebenfalls geringere Dichtewerte in der Outcome-Gruppe ,schlechtes Outcome' auf, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Mittelwertstreuung war in der Outcome-Gruppe 'gut' kleiner (mittlere $SD = 3,29$ HU) als in der Outcome-Gruppe 'schlecht' (mittlere $SD = 3,76$ HU).

Im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollkollektiv zeigten sich bezüglich der ROI_GM statistisch signifikant kleinere, absolute Dichtewerte in den Regionen ACA_g, PCA_g, SC_g. Die Interessensregionen Insula, PUT, NC und Cer_g zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich im Gruppenvergleich. Indes wies die Thalamusregion in der Fallgruppe mit 30.29 ± 3.33 HU eine signifikant höhere mittlere Dichte, verglichen mit dem Kontrollkollektiv auf ($M = 27.76 \pm 2.14$ HU) ($t(132) = 5.52, p < .001$). (Tabelle 3.2) Die Mittelwertstreuung der Dichtemesswerte war im Fallkollektiv größer (mittlere $SD = 3.73$ über alle Interessensregionen) als im Kontrollkollektiv (mittlere $SD = 2.36$).

Die Tabelle 3.2 dient der Zusammenfassung der genannten Ergebnisse. Gleichsam visualisiert die Abbildung 3-3 die Verteilung der Dichtemesswerte der ROI_GM für die Gruppen

FG_GOS1+2, FG_GOS3-5 und KG im Vergleich. Besonders auffällig ist dabei der gruppierte Boxplot für die Interessensregion Thalamus. Hier zeigt die Verteilung der Dichtewerte deutlich sichtbare Unterschiede zwischen den Gruppen.

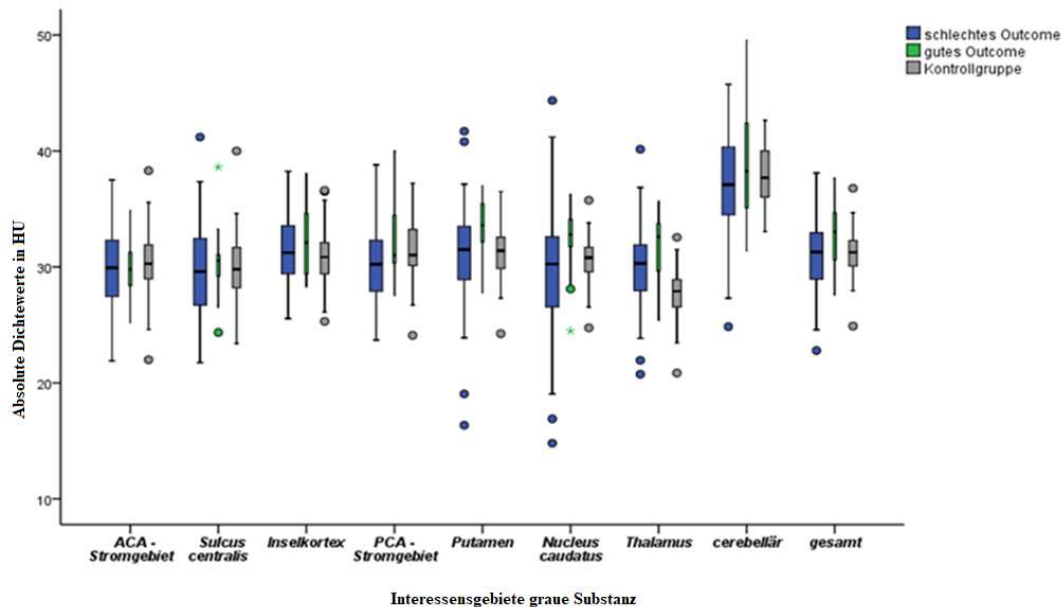


Abbildung 3-3: Verteilung der Dichtemesswerte der Interessensregionen grauer Substanz für verschiedene Gruppen im Vergleich: Patienten der Fallgruppe mit schlechtem Outcome (GOS1+2) ($n = 74$), gutem Outcome (GOS3-5) ($n = 17$) und Kontrollgruppe ($n = 48$)

Im Vergleich zwischen Patienten guten und schlechten neurologischen Outcome's, konnten bezüglich der absoluten Dichtewerte der ROI_WM keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden (Tab. 3.3, Abb. 3-5).

Im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollkollektiv zeigten alle untersuchten ROI_WM statistisch signifikant höhere mittlere Dichtewerte im Fallkollektiv. So wurde beispielsweise für die Interessensregion PCI eine mittlere Dichte von 26.6 ± 2.55 HU für das Fallkollektiv ermittelt. Studienteilnehmer der Kontrollgruppe zeigten für diese Interessensregion hingegen eine statistisch signifikant geringere mittlere, absolute Dichte von 22.9 ± 1.74 HU auf ($t(128) = 9.98, p < 0.01$).

Die Tabelle 3.3 fasst die Verteilung der mittleren Dichtewerte der ROI_WM für die Gruppen FG_GOS1+2, FG_GOS3-5 und KG zusammen. Zudem werden hier die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche aufgeführt. Die Abbildung 3-4 visualisiert die Verteilung der absoluten Dichtemesswerte weißer Substanz als gruppierte Boxplots für die einzelnen Gruppen.

Tabelle 3.3 : Vergleich der Verteilung der Dichtemesswerte (M , SD) der Interessensregionen weißer Substanz zwischen Patienten verschiedenen neurologischen Outcome's und Kontrollpatienten

Interessensregion	Fallgruppe			Kontrollgruppe <i>n</i> = 48	Test ¹	
	Alle Fallpatienten <i>n</i> = 91	Schlechtes Outcome <i>n</i> = 74	Gutes Outcome <i>n</i> = 17		<i>t</i> ^{<i>a</i>}	<i>t</i> ^{<i>d</i>}
	<i>M</i> [± <i>SD</i>]	<i>M</i> [± <i>SD</i>]	<i>M</i> [± <i>SD</i>]			
Weiße Substanz						
ACA_w	25.73 [± 3.12]	25.75 [± 3.18]	25.63 [± 2.96]	22.99 ^a [± 2.73]	5.11***	.14
PCA_w	26.10 [± 3.53]	26.07 [± 3.59]	26.23 [± 3.35]	22.83 ^a [± 2.70]	6.70***	.62
SC_w	24.90 [± 2.78]	24.99 [± 2.73]	24.52 [± 3.06]	21.61 ^a [± 2.61]	6.08***	- .16
PCI	26.56 [± 2.55]	26.51 [± 2.60]	26.81 [± 2.39]	22.90 ^a [± 1.74]	9.98***	- .44
cCC	25.36 [± 3.22]	25.41 [± 3.32]	25.13 [± 2.77]	22.63 ^a [± 2.23]	5.76***	.33
CER_w	28.16 [± 3.00]	28.20 [± 3.12]	28.01 [± 2.50]	25.88 ^a [± 1.89]	7.15***	.23

Anmerkungen:

Interessensgebiete weiße Substanz von oben nach unten: Stromgebiet ACA- und PCA (ACA_w, PCA_w), Sulcus centralis (SC_w), Capsula interna posterior (PCI), caput Corporis callosi (cCC), cerebellär (CER_w), Gesamtdichte (GES_w)

¹ T-Test für unabhängige Stichproben

^a Vergleich zwischen Fall - zum Kontrollkollektiv mit *** für $p < .001$

^b Vergleich der Gruppen schlechtes Outcome vs. gutes Outcome

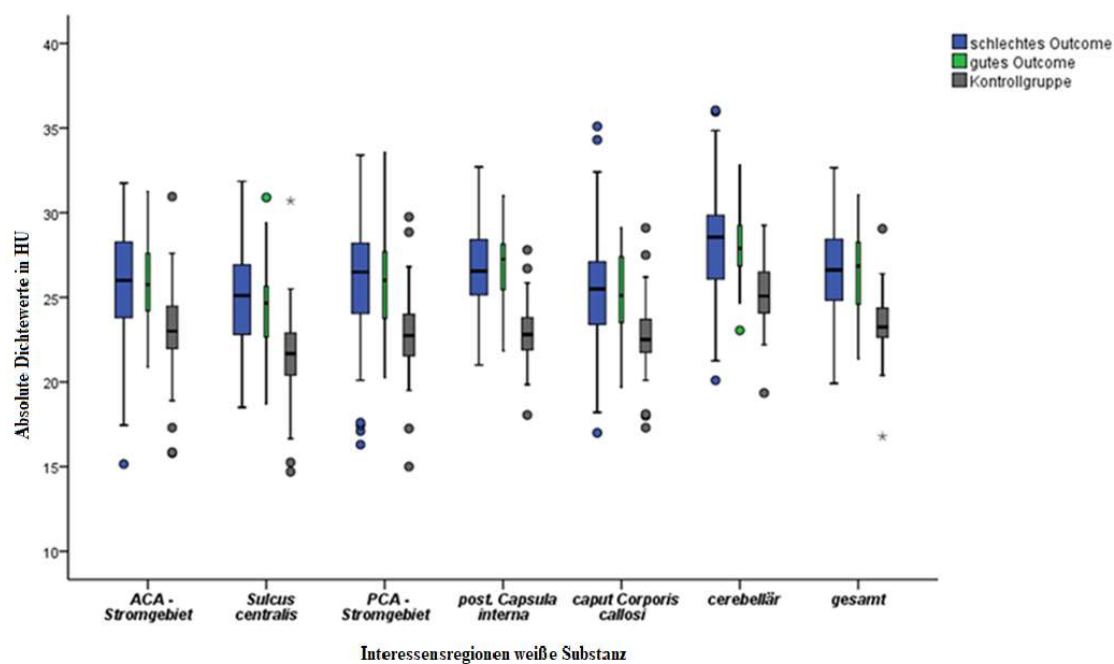


Abbildung 3-4: Verteilung der Dichtemesswerte der Interessensregionen weißer Substanz für verschiedene Gruppen im Vergleich: Patienten der Fallgruppe mit schlechtem Outcome (GOS1+2) ($n = 74$), gutem Outcome (GOS3-5) ($n = 17$) und Kontrollgruppe ($n = 48$) im Vergleich

Die mittlere, absolute Gesamtdichte aller ROI_GM betrug im Fallkollektiv 31.5 ± 3.06 HU. Für die weiße Substanz wurde ein signifikant kleinerer mittlerer Dichtewert im selben Kollektiv ermittelt ($M = 26.6 \pm 2.58$ HU) ($t(136) = 8.20$, $p < .001$). Im Kontrollkollektiv bestätigte sich diese Beobachtung, mit einer Gesamtdichte grauer Substanz von 31.3 ± 1.96 HU und einer

Gesamtdichte weißer Substanz von 23.4 ± 1.81 HU ($t(96) = 16.58, p < .001$). Das Cerebellum zeigte in beiden Stichproben die höchsten mittlere Dichte grauer und weißer Substanz. (Tabellen 3.2 und 3.3)

Nachfolgend wurde aus den erhobenen absoluten Dichtewerten grauer und weißer Interessensregionen, wie unter Punkt 2.3.2 erläutert, das Verhältnis der mittleren absoluten Dichte grauer zu weißer Substanz (grey-white-matter Ratio; GWR) berechnet und hinsichtlich der Unterschiedlichkeit zwischen definierten Outcome-Gruppen untersucht (3.4).

3.2.2 Hirnödeme-Messwerte im Vergleich

Die Quantifizierung eines begleitenden Hirnödems erfolgte anhand der unter 2.3.3 beschriebenen Methodik. Ziel war die Bestimmung des altersadjustierten, relativen Hirnödems als Verhältnis der Fläche des intra- und extraventrikulären Liquorraums (CFS) auf der Basalganglienebene zur gesamt-intrakraniellen Fläche auf dieser Ebene (folgend bezeichnet als relativer-CFS).

Das Messverfahren beruht auf der Quantifizierung des CFS. Es konnte gezeigt werden, dass dieser physiologischerweise altersbedingter Veränderungen unterworfen ist (Punkt 3.3.2). Daraus resultierte die Notwendigkeit einer Altersadjustierung der Messwerte des relativen-CFS. Die Altersadjustierung erfolgte wie bereits unter Punkt 2.3.3 erläutert. Die dafür als Referenzwerte herangezogenen, im Kontrollkollektiv ermittelten, Normwerte des CFS für definierte Altersgruppen, werden in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tabelle 3.4: Mittelwerte des relativen-CFS der Kontrollpatienten verschiedener Altersgruppen als Referenzwerte der Altersadjustierung des relativen-CFS im Fallkollektiv

Normwerte	Altersgruppen				
	< 40 J	41 - 55 J	56 – 70 J	71 – 80 J	> 81 J
Relativer-CFS	0.057	0.079	0.096	0.136	0.153

Anmerkung:

Relativer-CFS = Quotient der $\frac{\text{Fläche}_{\text{CFS}}}{\text{Fläche}_{\text{gesamt}}}$ auf der Basalganglienebene

In einer Nebenbetrachtung wurde nachfolgend der erreichte Anteil des relativen-CFS am entsprechenden altersabhängigen Normwert (altersadjustierter, relativer-CFS, Angabe in %)

bezüglich seiner Verteilung und Unterschiedlichkeit zwischen Patienten guten Outcome's ($n = 17$) und schlechten Outcome's ($n = 74$) untersucht.

Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome erzielten hierbei einen signifikant kleineren, mittleren Anteil ($M \pm SD$) am altersabhängigen, normwertigen relativen-CFS von $62,9 \% \pm 2,27 \%$. Hingegen wurde für die Patienten mit einem guten neurologischen Outcome ein größerer, mittlerer Anteil am altersabhängig, normwertigen relativen-CFS von $84,3 \% \pm 3,74 \%$ ermittelt. Dieser Mittelwertunterschied war statistisch hoch signifikant ($t(77,3) = -3.75$, $p < .001$). Die Abbildung 3-5 visualisiert die Werteverteilung des altersadjustierten, relativen-CFS im Intergruppenvergleich gutes versus schlechtes Outcome.

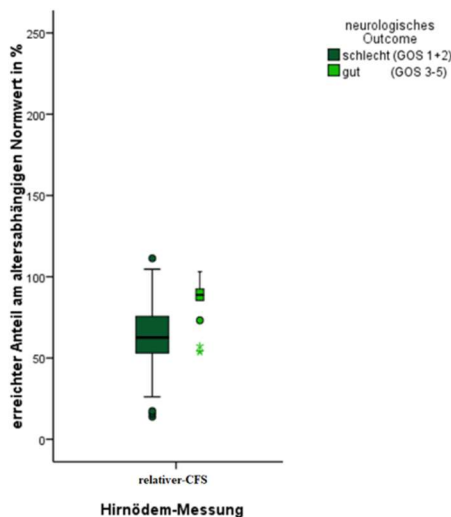


Abbildung 3-5: gruppierte Boxplots der Werteverteilung des altersadjustierten, relativen-CFS für die Gruppen schlechtes Outcome ($n = 74$) versus gutes Outcome ($n = 17$) im Vergleich

Zusätzlich wurde der altersadjustierte, relative-CFS auf signifikante Unterschiedlichkeit zwischen dem Fall- und Kontrollkollektiv dieser Studie untersucht. Die Tabelle 3.5 zeigt die Werteverteilung dieses Vergleichs, sowie die Ergebnisse der Teststatistik.

Tabelle 3.5: Verteilung des mittleren, erreichten Anteils des relativen-CFS am altersabhängigen Normwert in % für das Fall- und Kontrollkollektiv, sowie Mittelwertvergleich zwischen diesen Gruppen

	Fallgruppe $n=91$		Kontrollgruppe $n=48$		Test ¹		Effektstärke
	M	SD	M	SD	t	p	d_{Cohen}
Altersadjustierter relativer-CFS in %	67.17	20.602	100.30	38.469	5,56***	.000	1.181

¹ T-Test für unabhängige Stichproben mit *** für $p < .001$

Anmerkung: Berechnung des erreichten Anteils in % entsprechend der altersabhängigen Referenzwerte für den CFS entsprechend der Normwerttabelle 3.4

Es wurde festgestellt, dass Patienten des Fallkollektivs ($n = 91$) einen statistisch signifikant geringeren, mittleren Anteil am altersabhängig, normwertigen relativen-CFS aufwiesen, als Patienten des Kontrollkollektivs. So zeigte sich im Fallkollektiv ($M = 67,2 \pm 20,6\%$) ein im Mittel um 32.8% reduzierter Wert für den altersadjustierten, relativen-CFS, verglichen mit dem Kontrollkollektiv ($n = 48$) ($M = 100.3 \pm 38.47\%$). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($t(61,56) = 5,56, p < .001$). Die Messwerte der Hirnödeme-Messung altersadjustierter, relativer-CFS ermittelt im gesamten Patientenkollektiv streuten um den Faktor von 0.41 des Mittelwerts ($M = 78.6 \pm 31.1\%$).

Die Abbildung 3-6 dient der Darstellung von Werteverteilung und Intergruppenvergleich des altersadjustierten, relativen-CFS für Fall- und Kontrollgruppe.

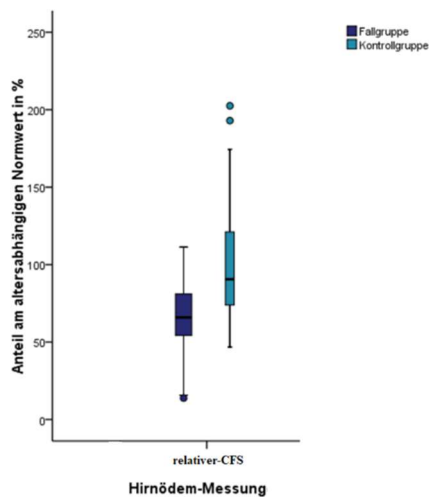


Abbildung 3-6: gruppierter Boxplot der Verteilung des erreichten Anteils des relativen-CFS am altersabhängigen Normwert in % für das Fall- ($n = 91$) und Kontrollkollektiv ($n = 48$) im Vergleich

3.3 Einflussgrößen

3.3.1 Einflussgrößen auf die Messwerte der relativen Hirndichte

Nachfolgend wurden die berechneten GWR's auf eine signifikante Einflussnahme durch Störfaktoren und die resultierende Notwendigkeit einer Messwerte-Adjustierung geprüft. Diese Analyse erfolgte für das gesamte Studienkollektiv. Als mögliche Störfaktoren wurden im Vorfeld das Alter eines Patienten, sowie der Einsatz milder therapeutischer Hypothermie (MTH) identifiziert. Der Zusammenhang zwischen den metrisch skalierten Variablen Alter und

GWR wurde mittels einer Pearson-Korrelation geprüft. Die Tabelle 3.6 berichtet auszugsweise die relevanten Koeffizienten der Gesamtkorrelationsmatrix von Alter und ermittelten GWR's.

Tabelle 3.6: Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den untersuchten Dichtequotienten für das gesamte Patientenkollektiv als Pearson-Korrelation

		Dichtequotienten										
		GWR-T	GWR-AV	GWR-ACA	GWR-PCA	GWR-BG1	GWR-BG2	GWR-BG3	GWR-BG4	GWR-BG5	GWR-BG6	GWR-BG-SUM
Alter	Korrelationskoeffizient ¹	.004	0.12	0.13	.26*	0.02	0.25*	.01	.21*	.02	.27**	.15

¹ Korrelation nach Pearson, Signifikanz auf dem Niveau 0.05, Kennzeichnung Signifikanz mit * für $p < .05$, ** für $p < .01$, Basis $n = 91$

Anmerkung: bzgl. der an der Bildung der Dichtequotienten beteiligten Interessensregionen Verweis auf Tab. 2.3

Mehrheitlich zeigte sich zwischen dem Faktor Patientenalter und den untersuchten GWR's ein sehr geringer, positiver bis kein Zusammenhang. Einzig GWR-PCA (PCA_g/PCA_w), GWR-BG2 (PUT/cCC), GWR-BG4 (NC/cCC) und GWR-BG6 (TH/cCC) zeigten je einen signifikanten gering-positiven Zusammenhang mit dem Patientenalter. Jede dieser GWR's wurde aus der absoluten Dichte der Interessensregion caput Corporis callosi (cCC) berechnet. In einer weiterführenden Untersuchung wurde ein statistisch signifikanter, schwacher negativer Zusammenhang der absoluten Dichtewerte der Interessensregion cCC mit dem Patientenalter nachgewiesen ($r(91) = -.24$, $p = .023$).

Die Abbildung 3-7 visualisiert beispielhaft die Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter und den Dichtequotienten GWR-BG1/2, GWR-BG4 und GWR-BG6 als Streugruppenmatrix im Vergleich. Zur besseren Darstellung wurde das Alter kategorial abgebildet und in den relevanten Streudiagrammen hervorgehoben.

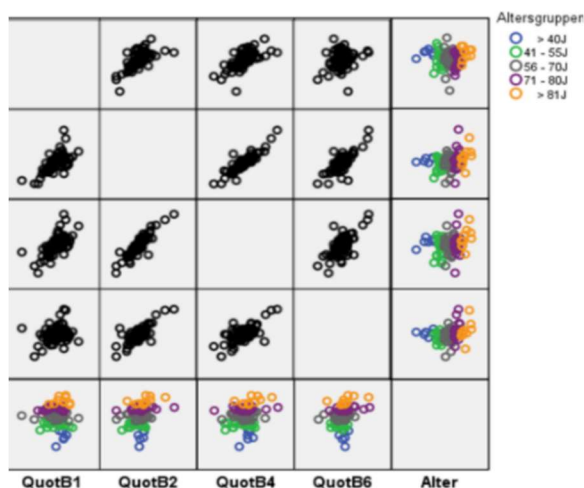


Abbildung 3-7: Gesamtstreugruppenmatrix der Faktoren Alter, GWR-BG1, GWR-BG2, GWR-BG4 und GWR-BG6, kategorisiert nach Alter, farblich gekennzeichnet

Die Auftragungen des Alters gegen die Dichtequotienten (GWR-BG1, GWR-BG2, GWR-BG4, GWR-BG6) zeigten breite Punktwolken mit Ausreißern, ohne gerichteten Verlauf. Es konnte eine sehr geringe bis fehlende Korrelation beobachtet werden. Die Darstellung des Streudiagramms GWR-BG1 gegen das Alter, mit einer vergleichsweise breiten Punktwolke, dient der beispielhaften Verdeutlichung eines fehlenden Zusammenhangs (vgl. Tabelle 3.6). Hingegen zeigte die Auftragung des Alters gegen GWR-BG6, für welche die stärkste signifikante Korrelation ermittelt wurde, eine vergleichsweise enge Punktwolke. Als visueller Vergleich diente zudem der stark signifikante Zusammenhang zwischen GWR-BG2 und GWR-BG4 als annähernd lineare, enge Punktwolke ohne Ausreißer ($r(139) = .922, p < .001$).

Der Zusammenhang zwischen der dichotom skalierten Variable MTH (Ja=1/Nein=0) und den metrisch skalierten GWR's wurde mittels einer Pearson-Korrelation im Fallkollektiv untersucht. Die Tabelle 3.7 berichtet die relevanten Koeffizienten der entsprechenden Gesamtkorrelationsmatrix als Auszug. Statistische Signifikanz wurde gekennzeichnet.

Tabelle 3.7: Zusammenhang zwischen dem Einsatz therapeutischer Hypothermie (Ja = 1/ Nein = 0) und den ermittelten Dichtequotienten im Fallkollektiv als Pearson Korrelation

		Dichtequotienten										
		GWR-T	GWR-AV	GWR-ACA	GWR-PCA	GWR-BG1	GWR-BG2	GWR-BG3	GWR-BG4	GWR-BG5	GWR-BG6	GWR-BG-SUM
Hypothermie	Korrelationskoeffizient ¹	-.07	-.14	-.04	-.01	-.19	-.14	-.21*	-.18	-.11	-.03	-.18

¹ Korrelation nach Pearson, Signifikanz auf dem Niveau 0.05, Kennzeichnung Signifikanz mit * für $p < .05$, Basis $n = 91$

Anmerkung: bzgl. der an der Bildung der Dichtequotienten beteiligten Interessensregionen Verweis auf Tab. 2.3

Es wurden statistisch nicht signifikante, sehr geringe, negative Zusammenhänge oder keine Zusammenhänge zwischen dem Einsatz von MTH und den untersuchten GWR's beobachtet. Eine Ausnahme bildete ein sehr geringer negativer, jedoch signifikanter Zusammenhang zwischen GWR_BG3 und dem Einsatz von MTH ($r(91) = -.21, p = .046$).

3.3.2 Einflussgrößen auf die Messwerte des relativen Hirnödems

Die ermittelten Messwerte des begleitenden Hirnödems, als relativer-CFS, wurden ebenfalls auf signifikante Einflüsse durch Störfaktoren untersucht und folglich die Notwendigkeit einer Messwerte-Adjustierung geprüft. Richtung und Stärke des Einflusses wurden analysiert. Als

mögliche Störfaktoren wurden das Patientenalter, sowie der Einsatz von MTH im Fallkollektiv identifiziert.

Der Zusammenhang zwischen den metrisch skalierten Variablen Patientenalter und relativer-CFS wurde mittels einer Pearson-Korrelation, für das gesamte Patientenkollektiv, geprüft. Dabei wurde ein starker positiver Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den Messwerten des relativen-CFS ermittelt. Dieser erwies sich als statistisch hoch signifikant ($r(139) = .687, p < .001$).

Die Abbildung 3-8 visualisiert den Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem relativen-CFS als einfaches Streudiagramm. Die Wertepaare im Streudiagramm wurden durch eine farbliche Kennzeichnung in fünf Altersgruppen kategorisiert.

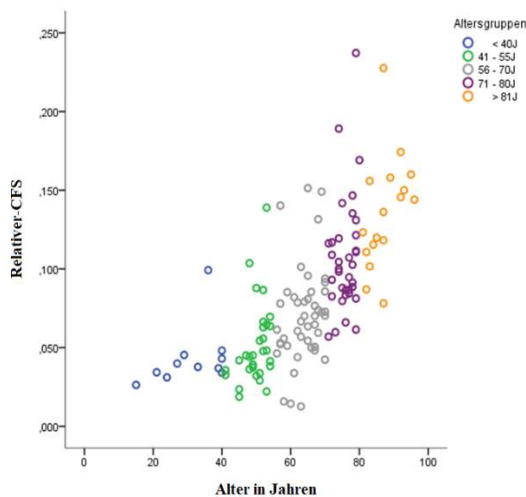


Abbildung 3-8: einfaches Streudiagramm der Korrelation Patientenalter und relativer-CFS

Anmerkung:

Relativer-CFS = Quotient der $\frac{\text{Fläche}_{\text{CFS}}}{\text{Fläche}_{\text{gesamt}}}$ auf der Basalganglienebene

Die Aufzeichnung des Patientenalters gegen die Messwerte des relativen-CFS verdeutlicht den beschriebenen starken, positiven Zusammenhang durch den Erhalt einer Punktwolke mit wenigen Ausreißern, welche sich in ihrer Ausrichtung an einer ansteigenden Gerade orientiert ($r = .69$). Mit steigendem Alter vergrößert sich im Durchschnitt das Verhältnis der Fläche des CFS auf der Basalganglienebene zur gesamt-intrakraniellen Fläche auf dieser Ebene.

Die Untersuchung des Zusammenhang zwischen der dichotom skalierten Variable Einsatz MTH (Ja=1/Nein=0) und der metrisch skalierten Variable relativer-CFS im Fallkollektiv, ergab einen statistisch nicht signifikanten, sehr geringen ($r < 0.2$) negativen Zusammenhang in der Pearson Korrelation ($r(91) = - .107, p = .313$).

3.4 Univariate Outcome-Prognose mittels ausgewählter CT-Parameter

3.4.1 Univariate Prognose des Versterbens (GOS1)

Ziel war die Untersuchung der prognostischen Eignung ausgewählter CT-Parameter als univariate Prädiktoren des Versterbens nach HKS. Dies diente in erster Linie der Selektion geeigneter Prädiktoren eines bivariaten Prognosemodells (primärer Endpunkt) sowie einer weiterführenden Untersuchung der Grey-White-Matter Ratio Methode (sekundäre Endpunkte).

Folgende Einzelprädiktoren wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und Überlebenden nach HKS untersucht; 12 Grey-White-Matter Ratio's, errechnet aus den absoluten Dichte-Messwerten von 27 verschiedenen Interessensregionen im cCT-Scan, sowie der altersadjustierte relative-CFS, als Flächenverhältnis des CFS auf der Basalganglienebene zum gesamt-intrakraniellen Gewebe auf dieser Ebene. Tabelle 3.8 zeigt die Messwertverteilung (M , SD) der untersuchten cCT-Parameter, die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs als T-Test für unabhängige Stichproben, sowie die Effektstärke des Unterschieds. Mögliche Prädiktoren zur Vorhersage wurden gekennzeichnet.

Tabelle 3.8: Vergleich der mittleren GWR's und des mittleren altersadjustierten, relativen-CFS zwischen den Patientengruppen Verstorbene (GOS 1) versus Überlebende (GOS 2-5)

	Verstorben <i>n</i> = 59		Überleben <i>n</i> = 32		Test		Effektstärke
Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i> _{Cohen}
Dichtequotient							
GWR-T	1.19	.170	1.27	.189	- 1.84	.069	.45
GWR-AV	1.17	.122	1.24	.058	- 3.55	.001	.67
GWR-CER	1.18	.141	1.21	.089	- 1.52	.382	.32
GWR-ACA	1.17	.152	1.18	.117	- 1.41	.89	.08
GWR-PCA	1.17	.191	1.2	.115	- 1.01	.313	.18
GWR-BG1	1.16	.140	1.25	.064	- 3.86	.000	.76
GWR-BG2	1.23	.169	1.28	.109	- 1.72	.09	.33
GWR-BG3	1.12	.163	1.21	.84	- 3.79	.000	.64
GWR-BG4	1.17	.191	1.24	.131	- 1.81	.074	.46
GWR-BG5	1.13	.100	1.18	.057	- 3.35	.001	.57
GWR-BG6	1.20	.147	1.21	.113	- .79	.399	.07
GWR-BG-SUM	1.74	.188	1.84	.112	- 3.18	.002	.60
Hirnödem-Messung ¹ altersadj. in %							
Hirnödem relativ	61.68	20.752	76.53	16.366	3.68	.000	.77

T-Test für unabhängige Stichproben,

¹ Angabe als erreichter Anteil am altersabhängigen Referenzwert des CFS in %, Berechnung anhand der Referenzwerttabelle 3.4

GWR-BG3 erwies sich als kleinste GWR in der Gruppe der Verstorbenen ($M = 1,12 \pm .16$), währenddessen in der Gruppe der Überlebenden GWR-BG5 und GWR-ACA die kleinsten mittleren Werte aufwiesen. Die Messwerte streuten in der Gruppe der Verstorbenen (mittlere $SD = 0.15$) und der Überlebenden (mittlere $SD = .13$) ähnlich stark um den Mittelwert ($t(16) = 1.62, p = .124$).

Die Verstorbenen wiesen bezüglich aller untersuchter GWR's geringere, mittlere Werte ($1.12 - 1.74$) auf, verglichen mit den Überlebenden des Studienkollektivs ($1.18 - 1.84$). Dieser Unterschied war für folgende Dichtequotienten statistisch signifikant: GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3, GWR-BG5, GWR-BG-SUM, der Mittelwertunterschied wies für diese GWR eine mittlere Effektstärke auf ($d = .57$ bis $d = .76$). Für GWR-BG1 (PUT/PCI) wurde eine mittlere prozentuale Reduktion um 7,2% in der Outcome-Gruppe ‚Verstorbene (GOS1)‘ verglichen mit den Patienten der Outcome-Gruppe ‚Überlebende (GOS2-5)‘ ermittelt. Zwischen den beiden Outcome-Gruppen unterschied diese GWR (Gruppe: $M \pm SD$) statistisch stark signifikant, mit der höchsten ermittelten Effektstärke von $d = .76$ (GOS1: 1.16 ± 0.14 ; GOS2-5: 1.25 ± 0.06 ; $t(88) = 3.86, p < .001$).

Trotz eines signifikanten Mittelwertunterschieds in der Teststatistik war ein Ausschluss der zerebralen GWR's als mögliche Prädiktoren notwendig. Dies ist zu begründen mit der Lokalisation der zur Berechnung herangezogenen Interessensgebiete im Cerebellum, welche mit einer reduzierten Messgenauigkeit einherging. Ursächlich hierfür waren insbesondere strahlaufhärtende Artefakte ausgehend, von der hinteren Schädelgrube.

In der Zusammenschau der Ergebnisse wurden die folgenden GWR's: GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3, GWR-BG5 und GWR-BG-SUM als mögliche Prädiktoren in einem logistischen Prognosemodell ausgewählt und mittels der Receiver-Operating-Characteristic Analyse (ROC-Analyse) weiterführend untersucht.

Die Abbildung 3-9 visualisiert die oben beschriebenen Ergebnisse als Verteilung der mittleren GWR's für die beiden Outcome-Gruppen (GOS1 vs. GOS2-5) im Vergleich. Statistisch signifikante Mittelwertunterschiede wurden gekennzeichnet.

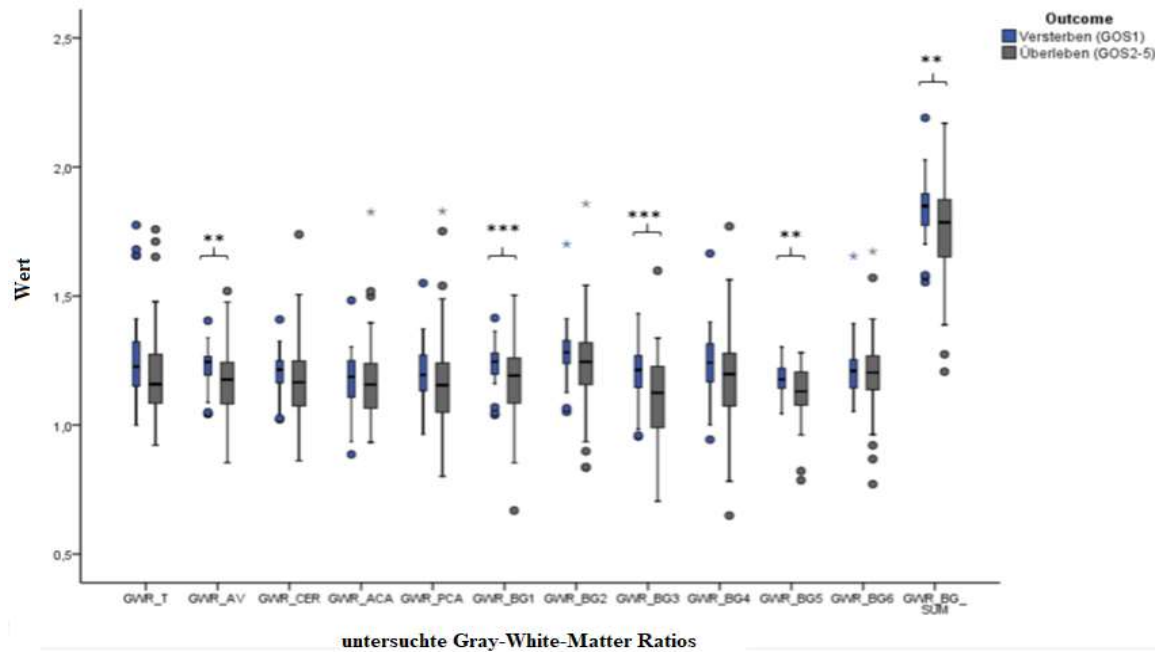


Abbildung 3-9: Werteverteilung der berechneten Dichtequotienten grauer zu weißer Hirnsubstanz (GWR's definierter Interessensregionen) für Verstorbene (GOS1; $n = 59$) versus Überlebende (GOS 2-5; $n = 32$) der Studie, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$ im T-Test für unabhängige Stichproben

Anmerkung: bzgl. der an der Bildung der Dichtequotienten beteiligten Interessensregionen Verweis auf Tab. 2.3

Eine ROC-Analyse der als signifikant unterschiedlich bewiesenen GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3, GWR-BG5, GWR-BG-SUM diente dem Vergleich der Klassifikatoren. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, mit Angabe der Area under the curve (AUC), des Cut-off-Werts, sowie die resultierenden Testgütekriterien wurden in der Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Tabelle 3.9: ROC-Analyse ausgewählter GWR's mit Cut-off Wert; Klassifikation zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden der Studie

GWR	AUC [KI]	CUT-OFF	SENS in % [KI]	SPEZ in % [KI]
GWR-AV	.71 [.61 - .82]	< 1.14	39 [28 - 51]	97 [84 - 99.5]
GWR-BG1	.70 [.59 - .80]	< 1.16	44 [32 - 57]	100 [89 - 100]
GWR-BG3	.70 [.58 - .80]	< 1.03	27 [17 - 40]	100 [89 - 100]
GWR-BG5	.65 [.55 - .77]	< 1.06	22 [13 - 34]	100 [89 - 100]
GWR-BG_SUM	.66 [.55 - .78]	< 1.60	20 [12 - 32]	100 [89 - 100]

In der ROC-Analyse wurde für die Klassifikatoren GWR-AV, GWR-BG1 und GWR-BG3 eine AUC ermittelt zwischen 0.7 und 0.71. Hingegen zeigte GWR-BG-SUM sowie GWR-BG5 eine geringere AUC zur Diskrimination zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden der Studie.

Die folgende Abbildung visualisiert die ROC-Kurven der untersuchten Dichtequotienten aus der Tabelle 3.9.

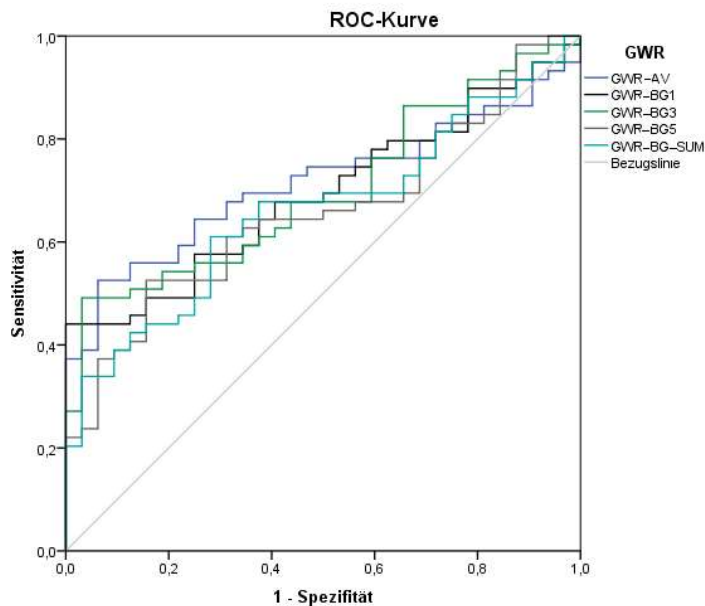


Abbildung 3-10 : ROC-Kurven der Prädiktoren GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3, GWR-BG5 und GWR-BG-SUM zwischen den Outcome-Gruppen Verstorbene (GOS1) und Überlebende (GOS2-5).

Die untersuchten GWR's zeigten insgesamt einen ähnlichen Kurvenverlauf. Zu Beginn lag je ein starker Kurvenanstieg mit einer Sensitivität zwischen 20 – 44% bei 100% Spezifität vor. So wies etwa eine $GWR-BG1 < 1.16$ eine Sensitivität von 44% [KI 32-57%] und eine Spezifität von 100% [KI 89-100%] für das Versterben auf (NPW= 49%). Für $GWR-AV < 1.14$ hingegen wurden folgende Kennzahlen ermittelt: SENS = 39% [KI 28-51%], SPEZ = 97% [KI 84 - 99.5%], NPW = 46 (für Versterben). Der weitere Kurvenverlauf zeigte viele Überschneidungen und später eine Annäherung an die Winkelhalbierende.

Weiterhin erfolgte die Untersuchung des cCT-Parameters altersadjustierter, relativer-CFS auf signifikante Unterschiedlichkeit zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden der Studie. So wiesen die Verstorbenen im Mittel einen relativen CFS von $61,7\% \pm 20,8\%$ des altersabhängigen Normwerts auf, währenddessen für die Überlebenden ein mittlerer, relativer CFS von $76,5\% \pm 16,4\%$ des altersabhängigen Normwerts ermittelt wurde (Tabelle 3.8). Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit einer mittleren Effektstärke ($t(89) = 3.68, p < .001, d = .768$). In der ROC-Analyse wurde für den Prädiktor altersadjustierter, relativer-CFS eine $AUC = 0.73 [0.62 - 0.83]$ ermittelt. Ein altersadjustierter, relativer-CFS $< 53.4\%$ sagte das

Versterben mit einer Spezifität von 97% [KI 84 – 99%] und einer Sensitivität von 32% [KI 22-45%] voraus (PPW = 95%, NPW= 43,7%, FPR =3%).

Die in Abbildung 3-11 dargestellte Messwerteverteilung des erreichten Anteils des relativen-CFS am altersabhängigen Normwert für beide Outcome-Gruppen (GOS1 vs. GOS2-5) verdeutlicht, dass die Verstorbenen im Mittel einen geringeren Anteil, somit einen kleineren CFS aufwiesen, als Überlebende der Studie. Zudem lag in der Gruppe der Verstorbenen eine größere Mittelwertstreuung der Messwerte vor (20,8%), verglichen mit den Überlebenden der Studie (16,4%). Die in der ROC-Analyse ermittelte Kurve zeigte einen Verlauf deutlich oberhalb der Winkelhalbierenden. Nach einem starken Anstieg zu Kurvenbeginn, zeigt sich ein später abflachender Kurvenverlauf (Abbildung 3-12).

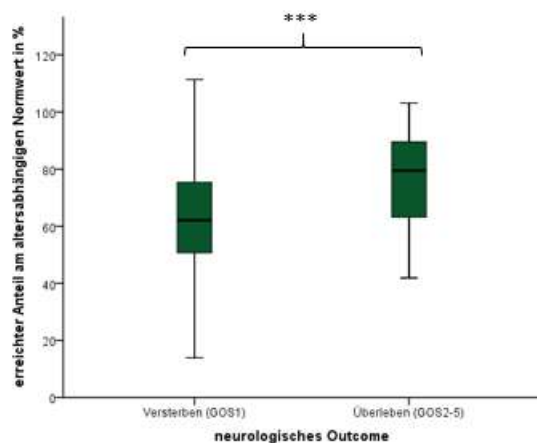


Abbildung 3-11: einfacher Boxplot der Verteilung der Messwerte des altersadjustierten, relativen CFS in der Outcome-Gruppe Verstorbenen (GOS1, Basis $n = 59$) versus Überlebende (GOS 2-5, Basis $n = 32$)

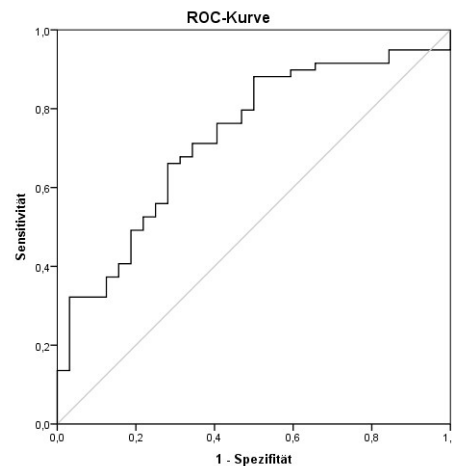


Abbildung 3-12: ROC-Kurve des Prädiktors altersadjustierter, relativer-CFS für das Versterben (GOS1)

Zusammenfassend wurden die Dichtequotienten GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3, GWR-BG5 und GWR-BG-SUM sowie der altersadjustierte, relative-CFS als mögliche Prädiktoren eines Prognosemodells zur Vorhersage des Versterbens ausgewählt (siehe Punkt 3.7.1.1). Die Selektion beruhte neben dem Kriterium einer statistisch signifikanten Unterschiedlichkeit zwischen den beiden Outcome-Gruppen auf messmethodischen Kriterien.

3.4.2 Univariante Prognose eines schlechten neurologischen Outcome's

Die in dieser Studie erhobenen computertomografischen Parameter wurden nachfolgend auf das Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Outcome-Gruppen schlechtes neurologisches Outcome (GOS 1+2) und gutes neurologisches Outcome (GOS 3-5) untersucht. Ziel war die Vorauswahl geeigneter Prädiktoren zu dessen Vorhersage. Geprüft wurden wiederum die GWR's definierter Interessensregionen sowie der altersadjustierte, relative-CFS. Tabelle 3.10 fasst die Messwertverteilung (M , SD) der untersuchten cCT-Parameter sowie die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs zwischen den Outcome-Gruppen zusammen. Mögliche Prädiktoren zur Vorhersage wurden hervorgehoben.

Tabelle 3.10: Vergleich der mittleren GWR's und des mittleren altersadjustierten, relativen-CFS zwischen den Outcome-Gruppen ‚Schlecht (GOS 1+2)‘ versus ‚Gut (GOS 3-5)‘

Variable	Outcome schlecht <i>n</i> = 74		Outcome gut <i>n</i> = 17		Test		Effektstärke
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i> _{Cohen}
Dichtequotient							
GWR-T	1.22	0.184	1.25	0.139	- .67	.507	.17
GWR-AV	1.18	0.114	1.24	0.057	- 2.97	.005	.58
GWR-CER	1.21	0.164	1.23	0.106	- .59	.557	.13
GWR-ACA	1.17	0.151	1.18	0.071	- .44	.660	.07
GWR-PCA	1.17	0.175	1.23	0.122	- 1.34	.185	.35
GWR-BG1	1.18	0.134	1.24	0.046	- 3.16	.002	.50
GWR-BG2	1.23	0.155	1.33	0.112	- 2.99	.005	.65
GWR-BG3	1.14	0.156	1.21	0.075	- 2.75	.008	.47
GWR-BG4	1.18	0.178	1.29	0.123	- 2.15	.003	.64
GWR-BG5	1.14	0.098	1.18	0.046	- 2.96	.005	.43
GWR-BG6	1.19	0.134	1.27	0.124	- 2.35	.027	.57
GWR-BG-SUM	1.76	0.174	1.88	0.103	- 3.74	.001	.71
Hirnödem-Messung ¹ altersadj. in %							
relativer-CFS	63.24	19.677	84.3	15.419	4.13	.000	1.11

T-Test für unabhängige Stichproben,

¹ Angabe als erreichter Anteil am altersabhängigen Referenzwert des CFS in %, Berechnung anhand der Referenzwerttabelle 3.4

Die Messwertverteilung zeigte, in der Gruppe der Patienten mit einem schlechten Outcome, GWR-BG3 als den kleinsten, mittleren Dichtequotienten an, währenddessen bei den Patienten

mit gutem Outcome GWR-BG5 und GWR-ACA die kleinsten mittleren Werte aufwiesen (Tabelle 3.10). Es lag eine statistisch signifikant, geringere Mittelwertstreuung der Messwerte der Gruppe guten Outcome's (mittlere $SD = 0.101$) versus schlechten Outcome's (mittlere $SD = 0.143$) vor ($t(16) = 2.27, p = .037$).

Der Vergleich der beiden Outcome-Gruppen ergab für alle untersuchten Dichtequotienten im Trend geringere, mittlere Werte ($1.14 - 1.76$) für die Patienten schlechten Outcome's, verglichen mit den Patienten guten Outcome's ($1.18 - 1.88$). Dieser Unterschied erwies sich für folgende Quotienten als statistisch signifikant: GWR-AV, GWR-BG1-GWR-BG6 und GWR-BG-SUM, mit je einer mittleren Effektstärke des Unterschieds ($d = .47$ bis $d = .71$).

Für GWR-BG-SUM wurde eine mittlere prozentuale Reduktion um 6.4 % in der Outcome-Gruppe 'schlecht (GOS1+2)' verglichen mit der Outcome-Gruppe 'gut' (GOS3-5) ermittelt. Dieser Mittelwertunterschied zeigte sich statistisch hoch signifikant im t-Test für unabhängige Stichproben, mit der höchsten ermittelten Effektstärke von $d = .71$ ($t(41) = - 3.74, p = .001$).

Trotz eines signifikanten Mittelwertunterschieds in der Teststatistik war ein Ausschluss der zerebellären GWR's als mögliche Prädiktoren notwendig. Dies lässt sich begründen mit der Lokalisation der zur Berechnung herangezogenen Interessensgebiete im Cerebellum und einer damit einhergehenden reduzierte Messgenauigkeit, insbesondere durch Artefakte ausgehend von der hinteren Schädelgrube.

In der Zusammenschau der Ergebnisse wurden die folgenden GWR's: GWR-AV, GWR-BG1-GWR-BG6 und GWR-BG-SUM als mögliche Prädiktoren in einem logistischen Prognosemodell ausgewählt und mittels der ROC-Analyse weiterführend untersucht.

Die Abbildung 3-13 stellt die oben beschriebenen Ergebnisse als Werteverteilung der Dichtequotienten für beide Gruppen, schlechtes versus gutes neurologisches Outcome, im Vergleich dar. Statistisch signifikante Mittelwertunterschiede wurden gekennzeichnet.

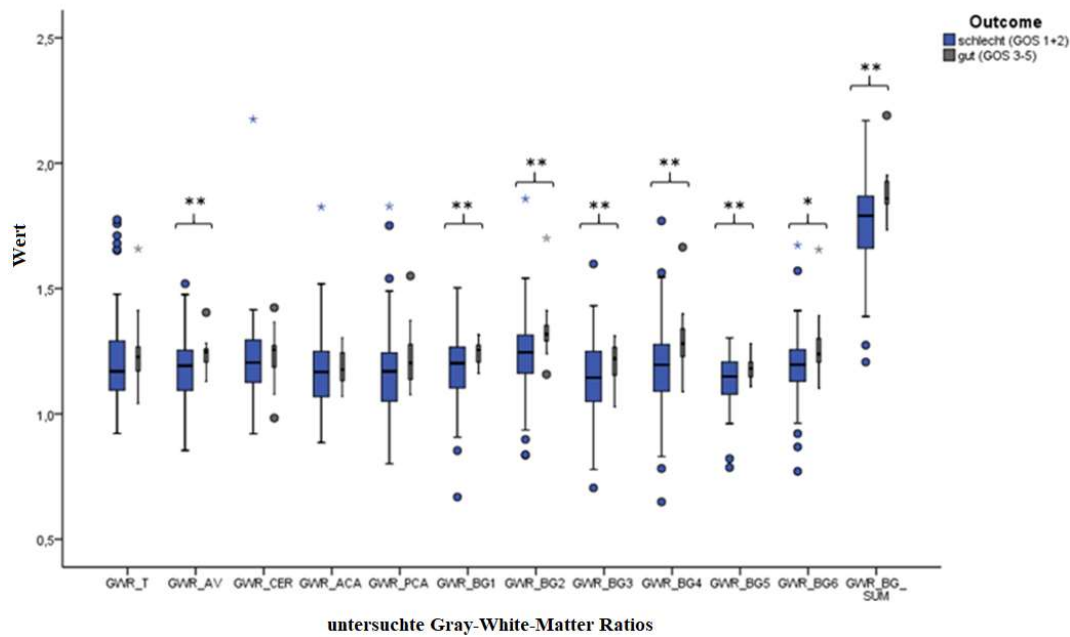


Abbildung 3-13: Werteverteilung der berechneten Dichtequotienten grauer zu weißer Hirnsubstanz (GWR's) für die Outcome-Gruppen schlechtes Outcome (GOS1+2; $n = 74$) versus gutes Outcome (GOS 3-5; $n = 17$), * $p < .05$, ** $p < .01$ im T-Test für unabhängige Stichproben

Anmerkung: bzgl. der an der Bildung der Dichtequotienten beteiligten Interessensregionen Verweis auf Tab. 2.3

Eine ROC-Analyse der oben genannten, als signifikant unterschiedlich bewiesenen GWR's, diente dem Vergleich der prognostischen Leistung. Die Ergebnisse dieser Untersuchung und die Charakteristika der einzelnen ROC-Kurven, mit Angabe der AUC und eines Cut-off-Werts, sowie die resultierenden Testgütekriterien der einzelnen ROC-Kurven wurden in der Tabelle 3.11 zusammengefasst. Als CUT-OFF wurde der Trennwert mit 100% Spezifität und größt möglicher Sensitivität für die Prognose eines schlechten Outcome's (GOS1+2) definiert.

Tabelle 3.11: ROC-Analyse ausgewählter GWR's mit Cut-off Wert; Klassifikation zwischen Patienten guten und schlechten Outcome's

GWR	AUC [KI]	CUT-OFF	SENS in % [KI]	SPEZ in % [KI]
GWR-AV	.68 [.58 - .79]	< 1.13	30 [19 - 40]	100 [82 - 100]
GWR-BG1	.66 [.55 - .77]	< 1.16	39 [28 - 51]	100 [82 - 100]
GWR-BG2	.70 [.58 - .82]	< 1.15	26 [17 - 38]	100 [82 - 100]
GWR-BG3	.66 [.54 - .78]	< 1.13	39 [30 - 52]	94 [73 - 99]
GWR-BG4	.70 [.59 - .83]	< 1.16	39 [29 - 51]	94 [73 - 99]
GWR-BG5	.64 [.52 - .76]	< 1.11	35 [25 - 46]	100 [82 - 100]
GWR-BG6	.69 [.69 - 82]	< 1.16	36 [26 - 48]	94 [72 - 99]
GWR_BG_SUM	.72 [.61 - .84]	< 1.73	40 [29 - 51]	100 [82 - 100]

In der ROC-Analyse wurde für GWR-BG-SUM mit einer AUC = 0.72 als stärkster Prädiktor eines schlechten Outcome ermittelt. Starke Prädiktoren waren weiterhin GWR-BG2 und GWR-BG4 mit je einer AUC = 0.7 (SENS = 39%, SPEZ = 94%). Die folgenden Abbildungen visualisieren die ROC-Kurven der untersuchten Variablen. Zur besseren Übersicht erfolgte gruppiertere Darstellung von je vier ROC-Kurven in einem Diagramm (Abbildungen 3-14/ 3-15).

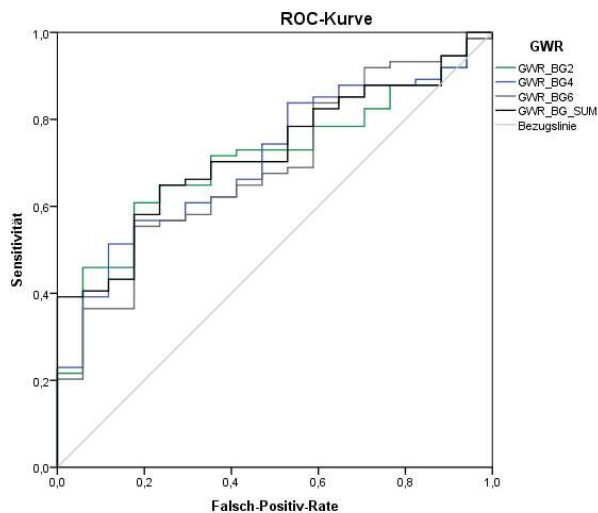


Abbildung 3-14: ROC-Kurven der Klassifikatoren GWR-BG2, GWR-BG4, GWR-BG6, GWR-BG-SUM zwischen den Outcome-Gruppen; schlecht versus gut

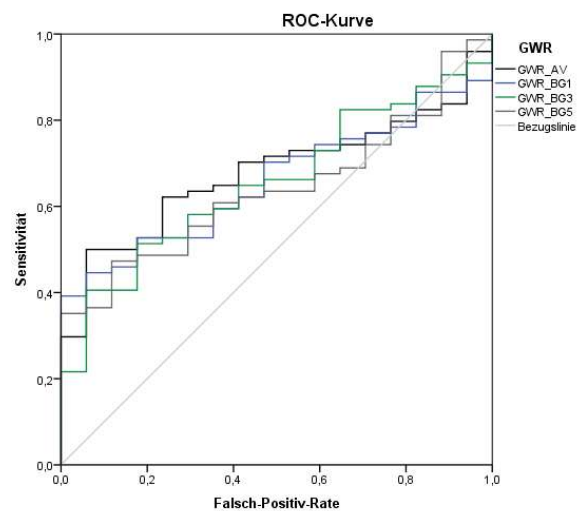


Abbildung 3-15: ROC-Kurven der Klassifikatoren GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3, GWR-BG5 zwischen den Outcome-Gruppen; schlecht versus gut

Die Klassifikatoren GWR-BG-SUM, GWR-BG2, GWR-BG4 und GWR-BG6 (Gruppe 1, Abbildung 3-14) und die Klassifikatoren GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3 und GWR-BG5 (Gruppe 2, Abbildung 3-15) zeigten je einen ähnlichen Kurvenverlauf. Zu Kurvenbeginn zeigten beide Gruppen je einen starken Anstieg mit einer Sensitivität zwischen 20 – 40% bei 100% Spezifität für ein schlechtes Outcome. So wies GWR-BG-SUM < 1.73 die größte ermittelte Sensitivität von von 40% [KI 29 – 51%] bei einer Spezifität von 100% [KI 82 – 100%] für die Prognose eines schlechten Outcome auf (NPW = 27,4%). Der weitere Kurvenverlauf zeigte in Gruppe 1, insbesondere bezüglich GWR-BG-SUM, einen konstant steigenden Kurvenverlauf, während in der Gruppe 2 ein Abflachen und eine Annäherung an die Winkelhalbierende beobachtet werden konnte. Insgesamt gab es viele Überschneidungen der einzelnen Kurven untereinander.

Gleichsam wurde der cCT-Parameter altersadjustierter, relativer-CFS auf eine signifikante Unterschiedlichkeit zwischen den Gruppen; schlechtes versus gutes Outcome geprüft. Dabei

wiesen die Patienten mit einem schlechten Outcome, im Mittel, einen Anteil des relativen-CFS am altersabhängigen Normwert von $63.2\% \pm 19.7\%$ auf, währenddessen für die Patienten guten Outcome's ein mittlerer Anteil von $84.3\% \pm 15.4\%$ ermittelt wurde. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant, mit einer ebenfalls hohen Effektstärke ($d = 1.109$, $t(89) = 4.13$, $p < .001$). In der ROC-Analyse wurde für den Prädiktor altersabhängiger, relativer-CFS eine $AUC = 0.8$ [$0.67 - 0.93$] ermittelt. Ein Anteil des relativen-CFS am altersabhängigen Normwert $< 53,5\%$ prognostizierte ein schlechtes Outcome mit einer Spezifität von 100% [$KI\ 82 - 100\%$] und einer Sensitivität von 27% [$KI\ 18-38\%$] (NPW= 24%).

Die in Abbildung 3-16 dargestellte Messwertverteilung des altersadjustierten, relativen-CFS für beide Outcome-Gruppen (GOS1-2 vs. GOS3-5) verdeutlicht, dass die Patienten schlechten Outcome's im Mittel einen geringeren Anteil, somit einen kleineren CFS aufwiesen, als die Patienten mit gutem Outcome dieser Studie. Die Berechnung erfolgte entsprechend der Referenzwerttabelle unter Punkt 3.2.2. In der Outcome-Gruppe schlechtes neurologisches Outcome lag eine größere Mittelwertstreuung der Messwerte vor ($n = 74$, $SD = 19.7\%$), verglichen mit der Gruppe gutes Outcome's ($n = 17$, $SD = 15.4\%$). Die ROC-Analyse ergab einen Kurvenverlauf Verlauf deutlich oberhalb der Winkelhalbierenden. Nach einem starken Anstieg zu Kurvenbeginn, zeigte sich ein später abflachender Kurvenverlauf (Abbildung 3-17).

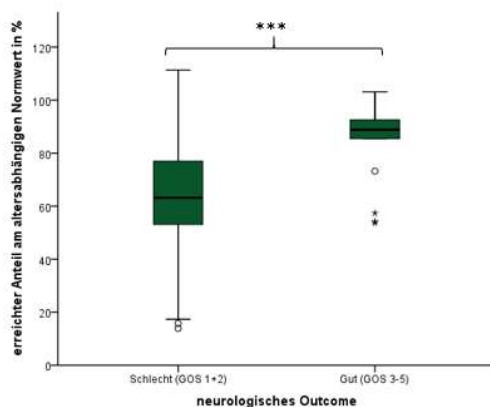


Abbildung 3-16: einfacher Boxplot der Verteilung der Messwerte des altersadjustierten, relativen CFS für die Gruppen schlechtes Outcome (Basis $n = 74$) versus gutes Outcome (Basis $n = 17$), *** $p < .001$

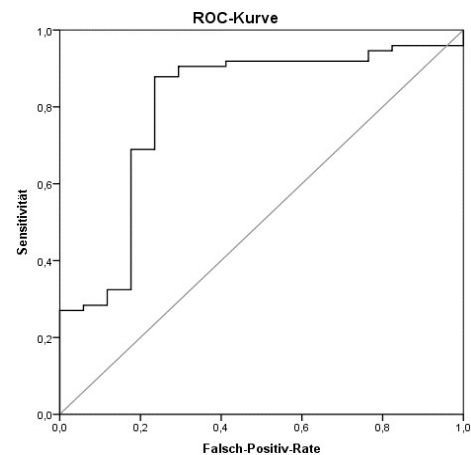


Abbildung 3-17: ROC-Kurve des Klassifikators altersadjustierter, relativer-CFS zwischen den Outcome-Gruppen gut versus schlecht

Zusammenfassend wurden die Dichtequotienten GWR-AV, GWR-BG1-GWR-BG6 sowie der altersadjustierte, relative-CFS als mögliche Prädiktoren eines Prognosemodells zur Vorhersage eines schlechten (GOS1+2) oder eines guten neurologischen Outcome's (GOS 2-5) ausgewählt

(siehe Punkt 3.7.2.1). Die Selektion beruhte neben dem Kriterium einer statistisch, signifikanten Unterschiedlichkeit zwischen den beiden Gruppen auf messmethodischen Kriterien.

3.5 CT-Parameter im Gruppenvergleich; Patienten bestmöglichen neurologischen Outcome's nach HKS versus gesunde Kontrollprobanden

Ziel einer Nebenbetrachtung war die Testung der erhobenen cCT-Parameter, der relativen Hirndichte in definierten Interessensregionen und des altersadjustierten relativen Hirnödems, auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Eintritt des definierenden Ereignisses und bestmöglichem Outcome (GOS5) und gesunden Kontrollprobanden (KG). Hier lag ein maßgeblich unterschiedlicher Stichprobenumfang der Gruppe Fallpatienten mit GOS5 ($n = 3$) und der Kontrollgruppe ($n = 48$) vor.

Mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben wurde festgestellt, dass alle erhobenen Dichtequotienten in der Gruppe der Fallpatienten mit GOS5 geringere Werte aufwiesen als in der Kontrollgruppe. Dabei zeigten sich die ermittelten Unterschiede für folgende Quotienten statistisch signifikant; Quot-B1, Quot-B2 und Quot-cerebellär.

Der Dichtequotient GWR-BG2 (PUT / cCC) war mit einem mittleren Wert von $1.32 \pm .02$ bei den Fallpatienten mit GOS5 statistisch hoch signifikant kleiner als bei den Patienten ohne Eintritt des Ereignisses ($M = 1.40 \pm .08$, $t(48) = 5,70$, $p < .001$). GWR-BG1 (PUT/PCI) zeigte ebenfalls einen statistisch signifikant kleineren Wert in der Gruppe Fallpatienten mit GOS5 ($M = 1.25 \pm .06$), verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden ($M = 1.36 \pm .07$) ($t(49) = 2.63$, $p = .011$). Zusätzlich zeigte sich der Dichtequotient Quot-cer als signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen ($t(49) = 2.46$, $p = .017$).

Die Patienten mit Eintritt des Ereignisses und GOS5 erreichten im Mittel einen geringfügig kleineren Anteil am altersabhängig normwertigen CFS ($M = 93.9\% \pm 6.2\%$), währenddessen in der Kontrollgruppe der CFS im Mittel altersabhängig normwertig war ($M = 100.3\% \pm 38.5\%$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant im t-Test für unabhängige Stichproben.

3.6 Zeitliche Dynamik der GWR-Werte

Die erhobenen Gray-White-Matter Ratio's wurden zudem bezüglich einer zeitlichen Dynamik untersucht. 83 von 91 Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand wurden abhängig vom Ereignis-CT-Intervall in zwei Gruppen klassifiziert. 26 Patienten (31.3%) erhielten einen cCT-Scan innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ereignis, bei 57 (68.7%) Patienten wurde diese

Untersuchung in einem Zeitraum von 24-72 Stunden durchgeführt. Eine Analyse der Werteverteilung aller ermittelter GWR's ergab für GWR-BG1 (PUT / PCI) einen signifikanten Unterschied zwischen den genannten Gruppen ($t(49) = 2.06, p = .045$). Dabei zeigte sich eine niedrigere GWR in der Patientengruppe mit cCT-Scan zwischen 24-72 Stunden nach dem Ereignis ($M = 1.17, SD = .123$), verglichen mit Patienten, welche diese bildgebende Untersuchung innerhalb von 24 Stunden erhielten ($M = 1.23, SD = .121$).

Weiterführend erfolgte für GWR-BG1 eine orientierende Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Ereignis-CT-Intervall und dem neurologischen Outcome nach CA. In der Stichprobe mit einem maximalen Zeitintervall von 24 Stunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied der mittleren Werte der GWR-BG1 für Patienten guten (GOS3-5) und schlechten Outcome's (GOS1+2) ($t(22) = 1.32, p = .201$). Hingegen wurde in der Stichprobe mit Ereignis-CT-Intervall 24-72 Stunden ein signifikanter Unterschied der Werte der GWR-BG1 für die verschiedenen Outcome-Gruppen ermittelt ($t(44) = 3.35, p < .01$). Patienten mit einem schlechten Outcome zeigten wiederum eine niedrigere mittlere GWR-BG1 ($M = 1.15, SD = .131$), verglichen mit Patienten guten Outcome's ($M = 1.23, SD = .049$).

Die Abbildung 3-18 visualisiert die Werteverteilung von GWR-BG1 für die verschiedenen Outcome-Gruppen klassifiziert nach dem Ereignis-CT-Intervall.

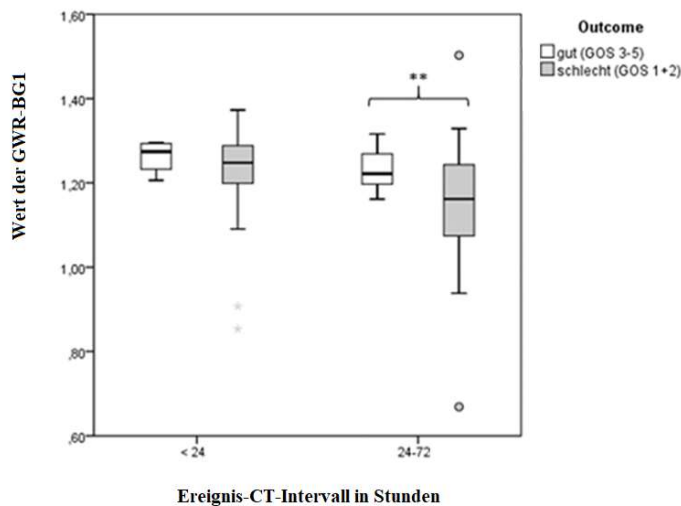


Abbildung 3-18: gruppierte Boxplots der Werteverteilung von GWR-BG1 für die Outcome-Gruppen schlechtes vs. gutes Outcome, klassifiziert nach Ereignis-CT-Intervall

Anmerkung: bzgl. der an der Bildung der Dichtequotienten beteiligten Interessensregionen Verweis auf Tab. 2.3

3.7 Bivariate Outcome-Prognose mittels ausgewählter CT-Parameter

3.7.1 Prognose des Versterbens

3.7.1.1 Prätestäquivalenz

Mittels der binär logistischen Regression wurde ein Vorhersagemodell der Eintrittswahrscheinlichkeit des Outcome's ‚Versterben‘ (GOS1) basierend auf den erhobenen cCT-Parametern GWR definierter ROI und altersadjustierter, relativer-CFS entwickelt. Zuvor wurden die genannten Parameter zunächst auf eine signifikante Einflussnahme durch Störfaktoren untersucht. Daraus resultierte die Altersadjustierung der Messwerte des relativen-CFS. Weiterhin erfolgte, basierend auf der Prüfung statistisch signifikanter Unterschiedlichkeit zwischen den Outcome-Gruppen (GOS1 vs. GOS2-5) und messmethodischen Kriterien, eine Selektion folgender möglicher Prädiktoren: GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG3, GWR-BG5, GWR-BG-SUM, altersadjustierter relativer-CFS.

Die Berechnung des Odds Ratio der Eintrittswahrscheinlichkeit des zu prognostizierenden Outcome's basiert, in der logistischen Regression, auf einer Betragsänderung der unabhängigen Variablen (UV) um die Einheit eins. Die mittlere Wertespannweite betrug jedoch für die ausgewählten GWR's nur 0.81 Einheiten und für den altersadjustierten, relativen-CFS nur 0.97 Einheiten. Aus Gründen einer anschaulicheren Interpretation wurden daher die oben genannten Prädiktoren zunächst mit dem Faktor 10 multipliziert und dann in die Modellentwicklung eingebracht. Dadurch wurde ein Odds Ratio berechnet, welches die kleinen Betragsänderungen der Ausgangs-Prädiktoren anschaulicher darstellt und folglich auf einer Betragsänderung dieser um 0.1 Einheiten basiert.

3.7.1.2 Modell zur Prognose des Versterbens - Überblick

Die nachfolgende Tabelle 3.12 gibt einen Überblick über das Vorhersagemodell zur Prognose des Versterbens, basierend auf den Messwerten der genannten cCT-Parameter. Die Schätzparameter der verwendeten Prädiktoren, Informationen zur Modellanpassung, sowie die Gütekriterien des Klassifikators ‚Eintrittswahrscheinlichkeit des Versterbens‘ können der Tabelle entnommen werden. Nachstehend folgen Erläuterungen zu den Entwicklungsschritten des Vorhersagemodells sowie dessen ausführliche Interpretation.

Tabelle 3.12: Schätzparameter, Charakteristika und Gütekriterien des Vorhersagemodells zur Prognose eines schlechten Outcome (GOS1)

Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeit des Versterbens (Y=GOS1)			
Charakteristika			
Prädiktor 1 Dichtequotient	$\frac{MWPUT}{MWPCI} * 10$		
Prädiktor 2 Hirnödeme-Messung	$\frac{\left(\frac{Fläche_{CFS}}{Fläche_{gesamt}} \right)^1}{Normwert} * 10$		
Konstantes Modell			Konstante
<i>B</i>	-.704	-.413	12.032
<i>SE</i>	.27	.14	3.58
<i>Wald</i>	6.59	9.16	11.29
p - Wert	.010	.002	.001
<i>OR</i>	.495	.662	16806.06
[95% <i>KI</i>]	[.289 - .847]	[.506 - .865]	-
Gesamtmodell			
Trennschärfe %		62.6	
Trennwert		.796	
R ²		.29	
Gütekriterien der Klassifikation			
SENS in %		44 [32 – 56]	
SPEZ in %		97 [84 – 99.5]	
PPW in %		96.2	
NPW in %		48.4	
AUC		.769 [.677 - .865]	

¹ gemessen auf der Basalganglienebene, altersadjustiert nach Normwerttabelle (Punkt 3.2.2),
Basis *n* = 91 (GOS1 *n* = 59, GOS2-5 *n* = 32)

Anmerkung:

Regressionskoeffizient (*B*), Standardfehler (*SE*), Odds Ratio (*OR*) mit 95% Konfidenzintervall (*KI*), Prozentsatz der richtig klassifizierten (Trennschärfe in %), Gesamtmodellgüte nach Nagelkerke (*R*²), Area under the curve (AUC) der Eintrittswahrscheinlichkeit in Receiver Operating Characteristics (ROC)

3.7.1.3 Modell zur Prognose des Versterbens im Detail

Zur Entwicklung des Vorhersagemodells wurden die ausgewählten GWR's und die Variable altersadjustierter, relativer-CFS in zwei nacheinander geschalteten Blöcken in den Prozess der Modellbildung eingebracht. Innerhalb jedes Blockes erfolgte der Einschluss eines Prädiktors ins Vorhersagemodell unter der Voraussetzung einer signifikanten Verbesserung der Klassifikation. Basierend auf den Schätzparametern der definitiven Prädiktoren wurde die individuelle Eintrittswahrscheinlichkeit des Versterbens (Y=GOS1) berechnet und anhand eines Cut-off-Werts die Patienten des Fallkollektivs in Überlebende (GOS2-5) und nicht

Überlebende (GOS1) klassifiziert. Diese mehrstufige Entwicklung wird nachfolgend detailliert dargestellt und erläutert.

Zunächst wurde ohne Nutzung von Prädiktoren die Konstante des Vorhersagemodells ermittelt (Nullmodell). Alle Personen wurden als Verstorben ($n=59$) klassifiziert, die Gesamtquote richtiger Klassifizierungen betrug so 35.2%.

Im zweiten Schritt erfolgte die Analyse des Prädiktors GWR. Das Dichteverhältnis PUT zu PCI (GWR-BG1) zeigte den relevantesten und statistisch signifikantesten Einfluss der untersuchten GWR's auf die Zielvariable, wurde folglich ins Modell aufgenommen ($Wald = 7.77, p = .005$). GWR-BG3 ($Wald = .31, p = .583$), GWR-BG5 ($Wald = 1.56, p = .212$) und GWR-BG-SUM ($Wald = .02, p = .906$) wurden hingegen nicht aufgenommen. Die Tabelle 3.13 fasst die Schätzparameter des Modells zur Prognose des Versterbens basierend auf der unabhängigen Variable GWR-BG1 zusammen.

Tabelle 3.13: Schätzparameter des Modells zur Prognose des Outcome's Versterben basierend auf dem Prädiktor GWR-BG1

Prädiktoren im Modell	Schätzparameter					
	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	[95% <i>KI</i>]
Schritt 1 ^{a, b} $\frac{MWPUT}{MWPCI} * 10$	-.726	.25	8.12	.004	0.484	[0.294 - 0.796]
Konstante	9.38	3.11	9.12	.003	11892.28	-

^a In das Modell einbezogen: Dichtequotient $\frac{MWPUT}{MWPCI} * 10$, Konstante

^b Cut-off Wert: 0.796, Basis $n = 91$ ($n = 59$ für Verstorben, $n = 32$ für Überleben)

Anmerkung: Regressionskoeffizient (*B*), Standardfehler (*SE*), Wald-Statistik (*Wald*), Signifikanz (*p*), Odds Ratio (*OR*) mit 95% Konfidenzintervall (*KI*)

Eine Zunahme von GWR-BG1 um 0.1 Einheiten senkte die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um 51.6% ($\beta = -.726, OR = .484$). Die Nutzung dieses Prädiktors verbesserte den Schätzerfolg um 15.6% ($R^2 = .156$) und die Modellanpassung statistisch signifikant im Omnibus – Test ($Chi^2(1) = 10.9, p = .001$). Nachfolgend ist die Klassifikationstabelle des Vorhersagemodells, allein auf dem Prädiktor GWR-BG1 basierend, dargestellt (Tabelle 3.14). Mittels GWR-BG1 erfolgte in 57.1% der Fälle eine richtige Diskrimination zwischen den Outcome-Gruppen.

Tabelle 3.15: Klassifikationstabelle des Modells zur Prognose des Versterbens basierend auf GWR-BG1

Schritt 1 ^{a,b}		Vorhergesagt		
		Outcome		Prozentsatz der Richtigen
Beobachtet	Outcome	Versterben	Überleben	
	Versterben	32	39	33,9
	Überleben	0	20	100
Gesamtprozentsatz		57,1		

^a In das Modell einbezogen: Dichtequotient GWR-BG1 (PUT/PCI), Konstante

^b Cut-off Wert: 0.796. Basis $n = 91$ ($n = 59$ Versterben, $n = 32$ Überleben)

Der abschließende Schritt der Modellentwicklung überprüfte die Eignung der Hirnödeme-Messung altersadjustierter, relativer-CFS. Das altersadjustierte Verhältnis der Fläche des CFS auf Basalganglienebene zur gesamt-intrakraniellen Fläche (Block 2) wies einen relevanten Einfluss auf die Zielvariable auf und verbesserte die Vorhersage des Eintritts des Versterbens statistisch hoch signifikant ($Wald = 9.16$, $p = .002$). Die Schätzparameter des vollständigen Vorhersagemodells nach Hinzunahme aller Modellkoeffizienten können der Tabelle 3.15 entnommen werden.

Tabelle 3.15 Schätzwerte des Modells zur Prognose des Versterbens mittels der Prädiktoren GWR-BG1, altersadjustierter relativer-CFS

Prädiktoren im Modell	Schätzparameter					
	β	SE	Wald	P	OR	[95% KI]
Schritt 2 ^{a, b}						
$\left(\frac{\text{Fläche}_{CFS}}{\text{Fläche}_{gesamt}} \right) \cdot 10$	-.413	.14	9.12	.002	.662	[.506 - .865]
$\frac{MWPUT}{MWPCI} \cdot 10$	-.704	.27	6.56	.010	.495	[.289 - .847]
Konstante	12.03	3.58	11.29	.001	16806.06	-

^a Modellkoeffizienten: relativer-CFS altersadjustiert, GWR-BG1, Konstante

^b Cut-off Wert: 0.796, Basis $n = 91$ ($n = 59$ für Verstorben, $n = 32$ für Überleben)

Anmerkung: Regressionskoeffizient (B), Standardfehler (SE), Wald-Statistik ($Wald$), Signifikanz (p), Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI)

Eine Zunahme des altersadjustierten, relativen CFS um 0.1 Einheiten senkte folglich die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um 33.8% ($\beta = -.413$, $OR = .662$). Die Hinzunahme dieses Prädiktors zum Modell verbesserte die Modellanpassung statistisch signifikant im Omnibus Test ($Chi^2(1) = 10.57$, $p = .001$). Im Gesamtschätzmodell blieb GWR-BG1 weiterhin ein statistisch signifikanten Prädiktor ($Wald(1) = 6.56$, $p = .010$). Die Zunahme von GWR-BG1 um

0.1 Einheiten senkte die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um 50.5%, reduzierte sich folglich leicht durch die Hinzunahme des zweiten Prädiktors ($\beta = -.704$, $OR = .495$).

Um den Einfluss der Prädiktoren im Gesamtschätzmodell vergleichen zu können, war die Teilstandardisierung der Schätzparameter mittels der Standardabweichungen (β_s , OR_s) notwendig. Es wurde ein näherungsweise identischer Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu Versterben für den Prädiktor altersadjustierter, relativer-CFS ($SD = 2.06$, $\beta_s = -.850$, $OR_s = .427$) und den Prädiktor GWR-BG1 ($SD = 1.25$, $\beta_s = -.088$, $OR_s = .415$) ermittelt. Die Zunahme von GWR-BG1 um eine Standardabweichung senkte die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um 58.5%, somit lediglich um 1,2% stärker, als die Zunahme des relativen-CFS altersadjustiert um eine Standardabweichung (- 57.3%).

Der Schätzerfolg des Gesamt-Vorhersagemodells verbesserte sich durch die Hinzunahme der zwei Prädiktoren auf 29% ($R^2 = .290$) und die Modellanpassung stieg statistisch signifikant im Omnibus Test ($Chi^2(2) = 21.51$, $p < .001$). Der Hosmer-Lemeshow Test bescheinigte dem Vorhersagemodell zur Prognose des Versterbens anhand der genannten Prädiktoren eine gute Modellanpassung ($Chi^2(8) = 14.26$, $p = .075$).

Abbildung 3-19 visualisiert die Klassifikationstabelle (Tabelle 3.16) des Gesamtschätzmodells zur Prognose der Eintrittswahrscheinlichkeit des Versterben ($Y=GOS1$).

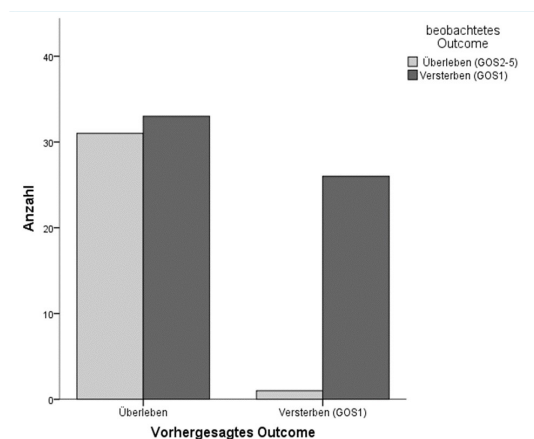


Abbildung 3-19:
gruppiertes Balkendiagramm des Modells zur Prognose des Versterbens mittels GWR-BG1 und altersadjustierter relativer-CFS, Basis $n = 91$

Tabelle 3.16: Klassifikationstabelle des Prognosemodells des Versterbens basierend auf GWR-BG1, altersadjustierter relativer-CFS

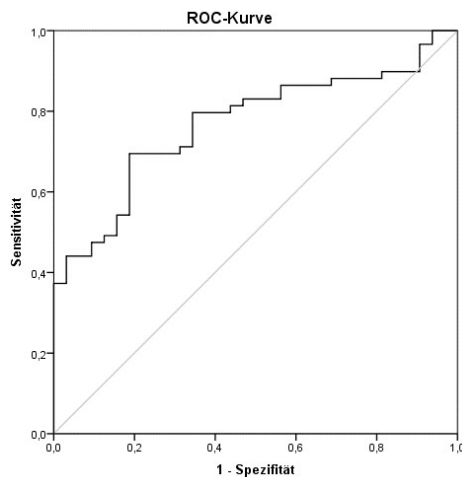
Schritt 2 ^{a,b}		Vorhergesagt			
		Outcome		Prozentsatz der Richtigen	
Beobachtet	Outcome	Versterben	Überleben		
		Versterben	26	33	44.1
		Überleben	1	31	96.6
Gesamtprozentsatz		62.6			

^a Modellkoeffizienten: altersadjustierter relativer-CFS, GWR-BG1, Konstante

^b Cut-off Wert: 0.796, Basis $n = 91$ ($n = 59$ für Verstorben, $n = 32$ für Überleben)

Die Kombination der Prädiktoren GWR-BG1 und altersadjustierter relativer-CFS verbesserte die Diskrimination zwischen den Outcome-Gruppen Versterben und Überleben mit einer Rate an richtigen Klassifikationen von 62.6%. Eine Eintrittswahrscheinlichkeit $> 79.6\%$ sagte das Versterben mit einer Spezifität von 97% [KI 84 - 99%] und einer Sensitivität von 44% [KI 32 - 56%] voraus. Für das vollständige Modell wurde eine Falsch-Positive-Rate von 3% ermittelt. Der positiv prädiktive Wert betrug 96.2%, der negativ prädiktive Wert 48.4%.

Die Abbildung 3-20 visualisiert die beschriebenen Ergebnisse als ROC-Kurve der ‚Eintrittswahrscheinlichkeit des Versterbens‘ mit der Auftragung der ROC-Werte gegen verschiedene Schwellenwerte. Es wurde eine AUC = 0.77 ermittelt.



Graph: Eintrittswahrscheinlichkeit des Versterbens

Abbildung 3-20: ROC-Kurve der Klassifikation zwischen Versterben und Überleben mittels GWR-BG1 und altersadjustierter, relativer-CFS, Aufzeichnung Richtig-Positiv- gegen Falsch-Positiv-Rate

Das Gesamtmodell ermittelte basierend auf der Modellkonstante sowie den Regressionskoeffizienten der genannten Prädiktoren folgende Regressionsgleichung:

$$\text{logit} = 12.03 - \left[7.04 \times \left(\frac{GM\ PWT}{WM\ PCI} \right) \times 10 \right] - \left[4.13 \times \left(\frac{\left(\frac{Fläche_{CFS}}{Fläche_{gesamt}} \right) \times 10}{Normwert} \right) \right]. \quad \text{Gleichung 3.1}$$

Die daraus berechneten Logit-Werte wurden in die folgende Gleichung eingesetzt:

$$P_{outcome} = \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}}. \quad \text{Gleichung 3.2}$$

Daraus resultierte die individuelle Eintrittswahrscheinlichkeit des zu prognostizierenden Outcome's ‚Versterben‘ ($P_{outcome} = 1$). Nahm diese einen Wert an, größer als der Cut-off-Wert 0.796, erfolgte die Klassifikation des Patienten in die Gruppe der Verstorbenen.

3.7.2 Prognose eines schlechten Outcome's

3.7.2.1 Prätestäquivalenz

Ziel war die Entwicklung eines Prognosemodells zur Vorhersage eines schlechten Outcome's mittels der Berechnung der individuellen Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes neurologisches Outcome (GOS1+2) versus einem guten neurologischen Outcome (GOS3-5). Dies erfolgte anhand der cCT-Parameter: die GWR definierter Interessensregionen, sowie altersadjustierter, relativer-CFS. Zuvor waren die genannten Parameter zunächst auf eine signifikante Einflussnahme durch Störfaktoren geprüft worden. Daraus resultierte die Altersadjustierung der Messwerte des relativen-CFS. Basierend auf der Prüfung einer statistisch signifikanten Unterschiedlichkeit zwischen den Gruppen und messmethodischen Kriterien wurden folgende mögliche Prädiktoren selektiert: GWR-AV, GWR-BG1, GWR-BG6, GWR-BG-SUM sowie altersadjustierter, relativer-CFS.

Die mittlere Wertespannweite betrug für die ausgewählten GWR's nur 0.53 Einheiten und für den altersadjustierten, relativen-CFS nur 0.73 Einheiten. Die Eingabe der oben genannten Prädiktoren ins Vorhersagemodell erfolgte daher nach vorheriger Multiplikation mit dem Faktor 10. So wurde ein Odds Ratio berechnet, welches kleine Betragsänderungen der Ausgangs-Prädiktoren anschaulicher darstellt und auf einer Betragsänderung dieser um 0.1 Einheiten basiert.

3.7.2.2 Modell zur Prognose eines schlechten Outcome's – Überblick

Die nachfolgende Tabelle 3.17 gibt einen Überblick über das Vorhersagemodell zur Prognose eines schlechten Outcome, basierend auf der Ausprägung der genannten cCT-Parameter. Die Schätzparameter der verwendeten Prädiktoren, Informationen zur Modellanpassung, sowie die Gütekriterien des Klassifikators ‚Eintrittswahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome's‘ können der Tabelle entnommen werden. Nachstehend folgen detaillierte Erläuterungen zu den Entwicklungsschritten des Vorhersagemodells sowie dessen ausführliche Interpretation.

Tabelle 3.17: Vorhersagemodell der Prognose eines schlechten Outcome's mittels relative Hirndichte, altersadjustiertes relatives Hirnödem

Charakteristika	Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome's (GOS1+2)		
Prädiktor 1 Dichtequotient	$\frac{MW_{PUT} + MW_{NC} + MW_{TH}}{MW_{PCI} + MW_{CC}} * 10$		
Prädiktor 2 Hirnödeme-Messung	$\left(\frac{Fläche_{cfs}}{Fläche_{gesamt}} \right)^1 \frac{1}{Normwert} * 10$		
Konstantes Modell			Konstante
<i>B</i>	-.379	-.574	12.644
<i>SE</i>	.249	.195	4.548
<i>Wald</i>	2.32	8.69	7.73
<i>p</i> - Wert	.128	.003	.005
<i>OR</i>	.685	.564	309905.1
[95% <i>KI</i>]	[.423 - 1.101]	[.386 - .826]	-
Gesamtmodell			
Trennschärfe %		45.1	
Trennwert		0.95	
<i>R</i> ²		.315	
Gütekriterien der Klassifikation			
SENS in % [KI]		34 [24 – 45%]	
SPEZ in %		94 [73 – 99%]	
PPW in %		96.2	
NPW in %		33.8	
AUC		.816 [.697 - .934]	

¹ gemessen auf der Basalganglienebene, altersadjustiert nach Normwerttabelle (Punkt 3.2.2), Basis *n* = 91 (GOS1 *n* = 74, GOS2-5 *n* = 17)

Anmerkung:

Regressionskoeffizient (*B*), Standardfehler (*SE*), Odds Ratio (*OR*) 95% Konfidenzintervall (*KI*), richtige Klassifizierungen (Trennschärfe in %), Gesamtmodellgüte nach Nagelkerke (*R*²), Area under curve (AUC) der Eintrittswahrscheinlichkeit in Receiver Operating Characteristics (ROC)

3.7.2.3 Modell zur Prognose eines schlechten Outcome's im Detail

Die oben genannten cCT-Parameter wurden in zwei nacheinander geschalteten Blöcken in die Modellentwicklung eingebracht. Innerhalb jedes Blockes erfolgte der Einschluss eines Prädiktors ins Vorhersagemodell unter der Voraussetzung einer signifikanten Verbesserung der Klassifikation (*Wald*-Statistik). Basierend auf den Schätzparametern der definitiven Prädiktoren wurde die individuelle Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome (*Y*=GOS1+2) berechnet und anhand eines Cut-off-Werts die Patienten des Fallkollektivs in die Outcome-Gruppen gut (GOS3-5) und schlecht (GOS1+2) klassifiziert. Diese mehrstufige Entwicklung wird nachfolgend dargestellt und erläutert.

Ohne Nutzung von Prädiktoren ermittelte das Nullmodell die Konstante der Regressionsgleichung. Alle Personen wurden dabei dem schlechten Outcome zugeordnet ($n = 74$), die Gesamtquote richtiger Klassifizierungen betrug 81,3%.

Im zweiten Schritt erfolgte die Analyse des Prädiktors GWR. Der Summenquotient GWR-BG-SUM zeigte den relevantesten und statistisch signifikantesten Einfluss der untersuchten GWR's auf die Zielvariable, wurde folglich ins Modell aufgenommen ($Wald(1) = 6.52, p = .011$). Nicht aufgenommen wurden hingegen GWR-AV ($Wald(1) = .27, p = 0.601$), GWR-BG1 ($Wald(1) = .33, p = .56$), GWR-BG2 ($Wald(1) = .25, p = .62$), GWR-BG3 ($Wald(1) = .25, p = .62$), GWR-BG4 ($Wald(1) = .42, p = .52$), GWR-BG5 ($Wald(1) = .08, p = .78$), GWR-BG6 ($Wald(1) = .12, p = .73$). Die Schätzparameter des Prognosemodells zur Vorhersage des Versterbens, basierend auf GWR-BG-SUM, wurden in der nachstehenden Tabelle 3.19 zusammengefasst.

Tabelle 3.18: Schätzparameter des Vorhersagemodells zur Prognose eines schlechten Outcome basierend auf dem Prädiktor relative Hirndichte

Prädiktoren im Modell	Schätzparameter					
	β	SE	Wald	p	OR	[95% KI]
Schritt 1 ^{a, b}						
$\frac{GM_{putamen} + GM_{NC} + GM_{thalamus}}{WM_{PCI} + WM_{CCC}} * 10$	-.554	.217	6.514	.011	0.575	[0.376 - 0.879]
Konstante	11.546	4.027	8.221	.004	103370.3	-

^a In das Modell einbezogen: GWR-BG-SUM, Konstante

^b Cut-off Wert: 0.949, Basis $n = 91$ ($n = 74$ für schlechtes Outcome, $n = 17$ für gutes Outcome)

Anmerkung: Regressionskoeffizient (B), Standardfehler (SE), Wald-Statistik ($Wald$), Signifikanz (p), Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI)

Eine Zunahme von GWR-BG-SUM um 0.1 Einheiten senkte die Wahrscheinlichkeit für ein schlechte Outcome um 47.5% ($\beta = -.554, OR = .575$). Die Nutzung dieses Prädiktors verbesserte den Schätzerfolg um 14.1 % ($R^2 = .141$) und die Modellanpassung statistisch, signifikant im Omnibus – Test ($Chi2(1) = 8.47, p = .004$). Nachfolgend ist die Klassifikationstabelle des Vorhersagemodells basierend, allein auf dem Prädiktor GWR-BG-SUM, dargestellt (Tabelle 3.20). Mittels dieses Prädiktors erfolgte in 28.6% der Fälle eine richtige Diskrimination zwischen den Outcome-Gruppen.

Tabelle 3.19: Klassifikationstabelle des Modells zur Prognose eines schlechten Outcome's basierend auf GWR-BG-SUM

Schritt 1 ^{a,b}		Vorhergesagt			
		Outcome		Prozentsatz der Richtigen	
		schlecht	gut		
Beobachtet	Outcome	Schlecht	9	65	12.2
		gut	0	17	100
		Gesamtprozentsatz		28.6	

^a Modellkoeffizienten : Konstante, GWR-BG-SUM, schlecht = GOS1+2, gut = GOS3-5

^b Cut-off Wert: 0.949, Basis $n = 91$ ($n = 74$ für GOS1+2, $n = 17$ GOS3-5)

Der abschließende Schritt der Modellentwicklung überprüfte die Eignung der Hirnödeme-Messung altersadjustierter, relativer-CFS zur Prognose eines schlechten Outcome's (Block2). Dieser zeigte einen relevanten Einfluss auf die Zielvariable und verbesserte die Vorhersage statistisch hoch signifikant ($Wald(1) = 8.67, p = .003$). Die Schätzparameter des vollständigen Vorhersagemodells nach Hinzunahme aller Modellkoeffizienten können der Tabelle 3.20 entnommen werden.

Tabelle 3.20 Schätzwerte des Modells zur Prognose eines schlechten Outcome's mittels der Prädiktoren GWR-BG-SUM, altersadjustiertes relatives Hirnödem

Prädiktoren im Modell	Schätzparameter					
	β	SE	Wald	p	OR	[95% KI]
Schritt 2 ^{a, b}						
$\left(\frac{Fläche_{CFS}}{Fläche_{gesamt}} \right) * 10$	-.574	.195	8.69	.003	.564	[.386 - .826]
$\frac{MW_{PUT} + MW_{NC} + MW_{TH}}{MW_{PCI} + MW_{cCC}} * 10$	-.379	.249	2.32	.128	.685	[.423 - 1.101]
Konstante	12.644	4.55	7.23	.005	309905.1	-

^a Modellkoeffizienten: relativer-CFS altersadjustiert, GWR-BG-SUM, Konstante

^b Cut-off Wert: 0.949, Basis $n = 91$ ($n = 74$ für schlechtes Outcome, $n = 17$ für gutes Outcome)

Anmerkung: Regressionskoeffizient (B), Standardfehler (SE), Wald-Statistik ($Wald$), Signifikanz (p), Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI)

Die Zunahme des altersadjustierten, relativen-CFS um den Wert 0.1 senkte die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome's um 43,6% ($\beta = -.574, OR = .564$). Dieser Prädiktor verbesserte die Modellanpassung statistisch signifikant im Omnibus-Test ($Chi^2(1) = 11.42, p = .001$). Infolgedessen zeigte sich der Einfluss von GWR-BG-SUM auf die Zielvariable im Gesamtschätzmodell nicht länger statistisch signifikant ($Wald(1) = 2.45, p = .117$). Dieser Prädiktor war für die Vorhersage dennoch wesentlich. Die Zunahme von GWR-

BG-SUM um 0.1 Einheiten senkte so die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome's um 31.5% ($\beta = -.379$, $OR = .685$). Diese Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund eines stark divergenten Stichprobenumfangs ermittelt (GOS 1+2: $n = 74$, GOS 3-5: $n = 17$). Bei der Frage nach der Signifikanz des Prädiktors GWR-BG-SUM muss somit eine reduzierte Teststärke berücksichtigt werden.

Der Vergleich der Prädiktoren im Gesamtschätzmodell erforderte die Teilstandardisierung der Schätzparameter mittels der Standardabweichungen (β_s , OR_s) und ergab einen 1,43-fach größeren Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines schlechten Outcome's für den Prädiktor altersadjustierter, relativer-CFS ($SD = 2.06$, $\beta_s = -1.182$, $OR_s = .307$) verglichen mit dem Prädiktor GWR-BG-SUM ($SD = 1.74$, $\beta_s = -.660$, $OR_s = .517$). Die Zunahme des altersadjustierten, relativen-CFS um eine Standardabweichung senkte die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome um 69.3%, also um 21% stärker als die Zunahme von GWR-BG-SUM um eine Standardabweichung (- 48.3%).

Der Schätzerfolg des Gesamt-Vorhersagemodells verbesserte sich durch die Hinzunahme der zwei Prädiktoren auf 31.5 % ($R^2 = .315$) und die Modellanpassung stieg statistisch signifikant im Omnibus Test ($Chi^2(2) = 19.892$, $p < .001$). Der Hosmer-Lemeshow Test bescheinigte dem Vorhersagemodell zur Prognose des Versterbens anhand der genannten Prädiktoren eine gute Modellanpassung ($Chi^2(8) = 9.762$, $p = .282$).

Abbildung 3-21 visualisiert die Klassifikationstabelle (Tabelle 3.22) des Gesamtschätzmodells zur Prognose der Eintrittswahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome's ($Y = \text{GOS1+2}$).

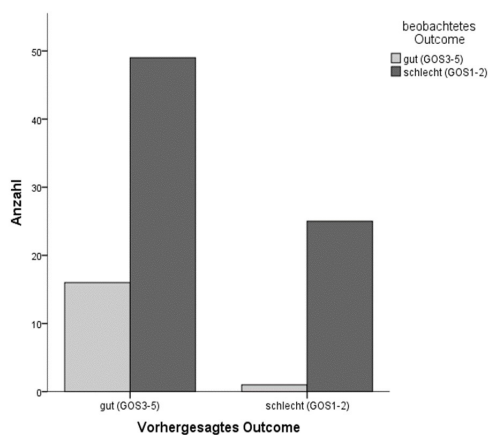


Abbildung 3-21: gruppiertes Balkendiagramm der Klassifikation in die Gruppen schlechtes Outcome vs. gutes Outcome mittels GWR-BG-SUM, altrsadj. relativer-CFS, Basis $n = 91$

Tabelle 3.21: Klassifikationstabelle des Prognosemodells eines schlechten Outcome anhand GWR-BG-SUM, altersadjustierter relativer-CFS

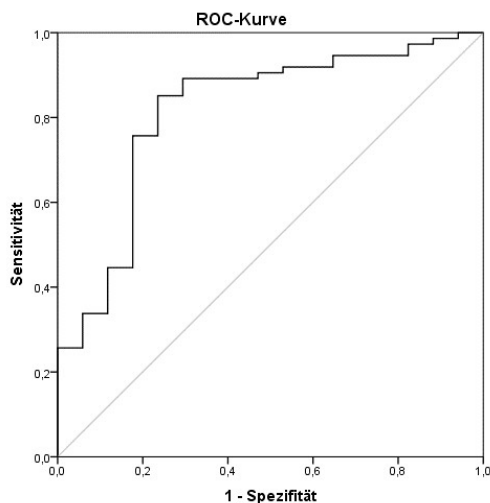
Schritt 2 ^{a,b}		Vorhergesagt			
Beobachtet	Outcome	Outcome		Prozentsatz der Richtigen	
		schlecht	gut		
		schlecht	25	49	33.8
		gut	1	16	94.1
Gesamtprozentsatz		45.1			

^a Modellkoeffizienten: Konstante, GWR-BG-SUM, altersadjustierter relativer-CFS, schlechtes Outcome (GOS1+2), gutes Outcome (GOS3-5)

^b Cut-off Wert: 0.949, Basis $n = 91$ ($n = 74$ für schlechtes Outcome, $n = 17$ für gutes Outcome)

Die Kombination der Prädiktoren GWR-BG-SUM und altersadjustierter, relativer-CFS verbesserte die Diskrimination zwischen den Outcome-Gruppen gutes neurologisches Outcome (GOS 1+2) versus schlechtes neurologisches Outcome (GOS 3-5). Die Rate richtiger Klassifikationen betrug 45.1%. Eine Eintrittswahrscheinlichkeit > 95% prognostizierte ein schlechtes Outcome mit einer Spezifität von 94% [KI 73-99%] und einer Sensitivität von 34% [KI 24 – 25%]. Für das vollständige Modell wurde eine Falsch-Positive-Rate von 1/17, oder 6% ermittelt. Der positiv prädiktive Wert betrug 96.2%, der negativ prädiktive Wert 33.8%.

Die Abbildung 3-22 visualisiert die beschriebenen Ergebnisse als ROC-Kurve der ‚Eintrittswahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome’s‘ mit der Auftragung der ROC-Werte gegen verschiedene Schwellenwerte. Es wurde eine AUC = 0.82 ermittelt.



Graph: Eintrittswahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome's

Abbildung 3-22: ROC-Kurve der Klassifikation zwischen schlechtem und gutem Outcome mittels GWR-BG-SUM, altersadj. relativer CFS; Richtig-Positiv-Rate gegen Falsch-Positiv-Rate

Das Gesamtmodell ermittelte basierend auf der Modellkonstante sowie den Regressionskoeffizienten der Prädiktoren relative Hirndichte und altersadjustiertes, relatives Hirnödeme, folgende Regressionsgleichung:

$$\text{logit} = 12.64 - \left[3.79 \times \left(\frac{\text{GMPUT} + \text{GM NC} + \text{GM TH}}{\text{WM PCI} + \text{WM CCC}} \times 10 \right) \right] - \left[5.74 \times \left(\frac{\left(\frac{\text{Fläche}_{\text{CFS}}}{\text{Fläche}_{\text{gesamt}}} \right)}{\text{Normwert}} \times 10 \right) \right].$$

Gleichung 3.3

Die daraus berechneten Logit-Werte wurden in die folgende Gleichung eingesetzt:

$$P_{\text{outcome}} = \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}}.$$

Gleichung 3.4

Daraus resultierte die individuelle Eintrittswahrscheinlichkeit des zu prognostizierenden Outcome's 'schlecht' ($P_{outcome} = 1$). Nahm diese einen Wert an, größer als der Cut-off- Wert 0.949, erfolgte die Klassifikation des Patienten in die Gruppe der Patienten schlechten neurologischen Outcome's.

4 Diskussion

4.1 Studienkollektiv

Das zugrundeliegende Studienkollektiv umfasste 139 Patienten, davon 91 Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand (Fallgruppe) und 48 Patienten mit einem kranialen CT-Normalbefund (Kontrollgruppe). Somit basieren die von uns präsentierten Ergebnisse auf einer ähnlichen Stichprobengröße, verglichen mit neueren Arbeiten zur prognostischen Vorhersagekraft der Gray-White-Matter Ratio (GWR) (Scheel et al. 2013 $N = 98$, Gentsch et al. 2015 $N = 98$, Christia et al. 2014 $N = 90$, Metter et al. 2011 $N = 151$).

Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung wies ein mittleres Alter von 64 Lebensjahren (LJ) auf. Vergleichbare Studien zur GWR, etwa jene von Scheel et al. (mittleres Alter 61 LJ), Metter et al. (mittleres Alter 60 LJ) oder Wu et al. (mittleres Alter 59 LJ), wurden an einem, das Alter betreffend, ähnlichen Patientenkollektiv durchgeführt (Wu et al. 2011, Metter et al. 2011, Scheel et al. 2013). Wir leiteten daraus eine für Herz-Kreislaufstillstand (HKS) und kardiopulmonale Reanimation typische Altersstruktur des untersuchten Patientenguts ab. Relevant war dies für den Prozess der Altersadjustierung der in dieser Studie beschriebenen Methode zur Quantifizierung des globalen Hirnödems nach HKS (altersadjustierter, relativer-CFS).

Das neurologische Outcome der Patienten nach HKS in der vorliegenden Studie war wie folgt verteilt; 64,8% der Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt, 4 Wochen nach dem Ereignis, verstorben (GOS1). Bei 81,3% der Patienten des Fallkollektivs wurde ein schlechtes Outcome, definiert als GOS1+2, festgestellt, während nur 17,7% der Patienten nach HKS ein gutes Outcome, definiert als GOS3-5, aufwiesen. Einige frühere Studien, welche die GWR als frühen Prädiktor des Outcome's untersuchten, wiesen einen größeren Anteil von Patienten guten Outcome's am Gesamt-Studienkollektiv auf. Etwa betrug dieser in der Arbeit von Scheel et al. 39,8% der Studienteilnehmer (CPC1+2, $N = 98$) (Scheel et al. 2013). Choi et al. zählten 32,1% (GOS3-5, $N = 28$) und Yamamura et al. 27,6% (GOS3-5, $N = 58$) des Studienkollektivs zur Population mit einem guten Outcome (Choi et al. 2008, Yamamura et al. 2013).

Während einige dieser Untersuchungen mit einem Patientenkollektiv arbeiteten, in welchem der Einsatz milder therapeutischer Hypothermie bei 100% lag, wurde diese Maßnahme in der vorliegenden retrospektiven Studie nur bei 52,7% der Patienten nach HKS eingesetzt. Patienten, welche nach erfolgreicher CPR und Wiederherstellung des Kreislaufs, unmittelbar

das Bewusstsein wiedererlangten, erhielten zudem nicht zwangsläufig auch eine CT-Untersuchung. Auch wenn aktuell die Rahmenbedingungen des Einsatzes eines gezielten Temperaturmanagements nach HKS noch nicht endgültig festgelegt sind, wurde die Neuroprotektion und der verbessernde Effekt des TTM und der MTH auf das neurologische Outcome bereits durch eine Vielzahl an klinischen Studien nachgewiesen, sodass diese Verfahren in Eingang in die Leitlinien zur Therapie in der Postreanimationsphase fanden (Nolan et al. 2015, Froehler et al. 2007, Gunn et Thoresen 2006). Ursächlich könnten zum vergleichsweise geringeren Anteil an Patienten guten Outcome's in der vorliegenden Arbeit, somit einerseits ein geringerer Einsatz der MTH in der Vergangenheit beigetragen haben sowie andererseits eine Selektionsbias, resultierend aus einem retrospektiven Studiendesign dieser Untersuchung.

4.2 Methoden

Die Erhebung objektiver Parameter im cCT-Scan hat großes Potential zur Vorhersage des neurologischen Outcome's von Patienten nach HKS. So berichteten beispielsweise Gentsch et al. eine Sensitivität von 24% für die Prognose des schlechten Outcome's (GOS3-5) im kranialen CT-Scan, mittels einer rein subjektiv-visuellen Beurteilung durch einen Radiologen (Gentsch et al. 2015). Sie schlussfolgerten daraus die prognostische Überlegenheit einer objektiven Messung der Dichteveränderungen nach Herz-Kreislaufstillstand.

Die Markierung der Interessensgebiete zur Ermittlung der mittleren Dichte in HU erfolgte in früheren Arbeiten auf unterschiedliche Weise. Die von Torbey et al. in seiner Grundlagenarbeit zu dem Thema vorgeschlagene Messmethode, wurde von uns sowie einer Reihe früherer Untersucher genutzt und teilweise modifiziert (Torbey et al. 2000, Metter et al. 2011, Choi et al., 2008). Insbesondere verwendete die vorliegende Untersuchung, wie auch andere, die von Torbey et al. beschriebenen Ebenen (Basalganglienebene, Level semiovale, Ebene der hohen Konvexität) für eine standardisierte und vergleichbare Messwertegewinnung (Scheel et al. 2013, Metter et al. 2011). Torbey et al. bestimmten die kortikale GWR auf der Ebene des Zentrum semiovale als Einzelmessung der GM und WM in örtlicher Nähe des zentralen Kortex (Torbey et al. 2000). Mit dem Ziel der Untersuchung des Einflusses kortikaler Versorgungsstrukturen auf die Dichteveränderungen nach HKS, erhoben wir jene als Markierungen, definiert durch die Versorgungsgebiete der ACA und PCA. Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Stromgebieten detektiert, was gleichsam auf eine untergeordnete Relevanz der exakten Messlokalisation für die kortikale GWR deutet.

Diese Beobachtung ist Ausdruck der globalen Ischämie nach HKS, welche zu einer Minderperfusion und -versorgung der Stromgebiete aller zerebralen Arterien gleichermaßen führt.

Wir erweiterten das Messprotokoll außerdem um zwei medullär-zerebelläre Messebenen, um die GWR von Interessensregionen im Kleinhirn und Hirnstamm zur Prognose des Outcome's zu evaluieren. Nur wenige frühere Arbeiten bezogen diese Gebiete bisher in ihre Untersuchungen ein. Etwa berichtete Yanagawa et al. einen nicht statistisch signifikanten Dichteunterschied der Medulla oblongata zwischen Patienten guten (CPC 1-3) und schlechten (CPC 4+5) Outcome's (Yanagawa et al. 2005). In der Zusammenschau unserer Ergebnisse zeigte sich insgesamt lediglich eine geringe prognostische Leistung der GWR zerebellärer Interessensregionen. Gleichwohl für diese Messregionen ein signifikanter Dichteunterschied zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden der Studie vorlag, führte das damit einhergehende ungleich höhere und relevante Risiko für Messwerteverfälschungen zu dieser Schlussfolgerung. Ursächlich bedeutsam schienen hierfür häufig die in der hinteren Schädelgrube lokalisierten, strahlaufhärtenden Artefakte.

In früheren Arbeiten wurde zudem die Größe der platzierten Interessensregionen unterschiedlich gewählt. Einige Untersucher bevorzugten einheitliche Größen für alle ROI (Scheel et al. 2013, Torbey et al. 2000). In dieser Arbeit betrug die Größe dieser zwischen minimal 15mm^2 und maximal 230mm^2 . Christia et al., welche selbst ROI zwischen 10mm^2 – 250mm^2 markierten, untersuchten den Einfluss der Größe jener auf die prognostische Leistung. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen ROI-Größen (Christia et al. 2014).

Wir vermuteten einen Vorteil der gezielten Messwerteerhebung in definierten anatomischen Strukturen, mit der Möglichkeit zur individuellen Modifikation, für eine spezifische Beurteilung des neurologischen Outcome's nach HKS. Deshalb wurde in dieser Studie die Freihandmarkierung ausgewählter Strukturen, einer in früheren Arbeiten angewandten Markierung mittels größenstandardisierter, elliptischer ROI, vorgezogen. Das Risiko von Messungenauigkeiten durch relevante, lokale Dichteschwankungen (Gefäßanschnitte, kalzifizierte Spots) wurde somit reduziert. Der damit einhergehenden Notwendigkeit einer hohen Messsicherheit und neuroanatomischer Fachkenntnis des Untersuchers, wurde durch eine entsprechend umfassende Schulung und Unterweisung im Vorfeld sowie fortwährende Supervision, Rechnung getragen.

Eine raumfordernde Schwellung des Hirngewebes bei diffusem Hirnödem, manifestiert sich neben Dichteveränderungen außerdem als reduzierter intrakranialer Liquorraum (cerebrospinal fluid space – CFS), sichtbar als verdrängte Sulci, basale Zisternen oder Ventrikel. (Rozsa et al. 1989). In bisherigen Arbeiten zur frühen Outcome-Prognose nach HKS wurde vorrangig die Messung der GWR, als indirekte Methode, zur Quantifizierung eines Hirnödems nach globaler Hypoxie im cCT-Scan herangezogen. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein neues halbautomatisches Verfahren zur Erfassung jenes Hirnödems beschrieben, mittels des altersadjustierten Verhältnisses der Fläche des CFS auf der Ebene der Basalganglien zur gesamt-intrakraniellen Fläche auf dieser Ebene. Diese Methode zeigte eine, bezüglich der etablierten GWR-Methode, vergleichbar hohe prognostische Eignung. Ein großer Vorteil bestand in der größeren Unabhängigkeit vom Untersucher und einem vergleichsweise geringen technischen Aufwand. So beschrieben bereits frühere Untersucher, im Vergleich jedoch technisch häufig aufwendigere, halb- oder automatische Segmentationsmethoden und pixelbasierte Flächen- oder Volumenmessungen. Diese dienten bislang vorrangig der Untersuchung kindlich-zerebraler Entwicklungen sowie physiologischer und pathologischer, zerebraler Volumendegenerationen (Reiss et al. 1996, DeCarli et al. 1994, Nagata et al. 1987).

4.3 Pathomechanismus der GWR-Verringerung

Die auf einen Herz-Kreislaufstillstand folgenden pathophysiologischen Mechanismen verlaufen in mehreren Phasen. Eine in der Folge veränderte Hirndichte resultiert in einem gewandelten Kontrastverhältnis im cCT-Scan. Initial können die genannten Vorgänge maßgeblich auf ein sich entwickelndes zytotoxisches Hirnödem nach Ischämie zurückgeführt werden (Torbey et al. 2000). Neuropathologische Korrelate dieser ersten Phase der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung sind unter anderem neuronale Nekrosen, eine periventrikuläre Leukomalazie und ein erhöhter intrazellulärer Wassergehalt, insbesondere in der Neuroglia. Diese Veränderungen sind zumindest teilweise auf ein zytotoxisches Hirnödem zurückzuführen (Dougherty et al. 1989, Kahle et al. 2009). Eine reduzierte Dichte grauer Substanz im cCT-Scan ist die Folge. Mit der Wiederherstellung eines zerebralen Blutflusses entsteht zu einem späteren Zeitpunkt, aufgrund einer durch Hypoxie veränderten Bluthirnschranken-Permeabilität, zusätzlich ein vasogenes Hirnödem. Dies lässt den intrakraniellen Druck ansteigen und bedingt in der Folge eine Minderfüllung subkortikaler, medullärer Venen. Die mit einem steigenden, zerebralen Blutfluss nach ROSC einsetzende Hyperperfusion verursacht wiederum eine verstärkte Venenfüllung. Zusammen mit subkortikalen Venenthrombosen, welche sich

während eines HKS ausbilden, führt dies zu einer Dichtezunahme in der weißen Hirnsubstanz. (Kahle et al. 2009, Torbey et al. 2000, Hatashita et Hof 1986).

Die in dieser Studie erhobenen, absoluten Dichtewerte grauer und weißer Interessensregionen von Patienten nach HKS und gesunden Kontrollprobanden, untermauern die oben genannten Mechanismen. So beobachteten wir für Patienten nach HKS, im Vergleich, geringere absolute Dichtewerte in der grauen Substanz und höhere absolute Dichtewerte in Interessensregionen weißer Substanz.

Zusammenfassend resultiert die verringerte Mark-Rinden-Differenz am ehesten aus der Kombination einer Dichteminderung der grauen Substanz und einer Dichteerhöhung der weißen Substanz. Dies lässt eine höhere Signifikanz eines Dichteverhältnisses zur Detektion der genannten Veränderungen vermuten, als eine Untersuchung absoluter Dichtewerte grauer und weißer Substanz für sich (Torbey et al. 2000).

4.4 Prognose des Versterbens anhand ausgewählter CT-Parameter

4.4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die mittels einer bivariaten Prognose errechnete Eintrittswahrscheinlichkeit des Versterbens in dieser Studie, basierend auf der Kombination der GWR des Putamens zur posterioren Capsula interna (GWR-BG1) und des altersadjustierten relativen-CFS, wies in der ROC-Analyse eine $AUC = 0.77$ auf. Insgesamt 62.5% der Patienten wurden richtig klassifiziert. Eine Eintrittswahrscheinlichkeit $> 79.6\%$ sagte das Versterben mit einer Spezifität von 97% [KI 84-99.5%] und einer Sensitivität von 44% [KI 32 – 56%] voraus (PPW= 96%, NPW= FPR = 3%). Eine Zunahme des relativen-CFS, gemessen als Anteil am jeweiligen altersabhängigen Normwert, um eine Standardabweichung senkte die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um 57.3%. Die Zunahme von GWR-BG1 um eine Standardabweichung senkte die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um 58.5%.

Bezüglich der Einzelprädiktoren wurde bewiesen, dass die Gray-White-Matter Ratio definierter Interessensregionen, nach HKS und CPR signifikant zwischen den Überlebenden und nicht Überlebenden dieser Studie unterschied. GWR-BG1 und GWR-AV erwiesen sich dabei als näherungsweise ebenbürtige, univariate Prädiktoren des Versterbens (GWR-BG1: $AUC = 0.7$; GWR-AV: $AUC = 0.71$). Eine $GWR-BG1 < 1.16$ sagte das Versterben mit einer Sensitivität von 44% [KI 32 - 57%] und einer Spezifität von 100% [KI 89-100%] voraus (NPW = 49%). Eine $GWR-AV < 1.14$ prognostizierte das Versterben mit einer Sensitivität von 39% [KI 28 -

51%] und einer Spezifität von 97% [KI 84 – 99.5%] (FPR = 3%, NPW= 46%). Die vorliegende Arbeit berücksichtigte alle relevanten Strukturen der Basalganglienebene und kombinierte diese zu unterschiedliche Dichtequotienten, einschließlich eines Summenquotienten aller subkortikaler ROI. In der Zusammenschau aller Ergebnisse ging GWR-BG als sensitivster Prädiktor für die Mortalität hervor.

Abschließend konnte gezeigt werden, dass die von uns beschriebene Methode der direkten Quantifizierung eines globalen Hirnödems, als altersadjustierter relativer-CFS, ebenfalls signifikant zwischen den Überlebenden und nicht Überlebenden dieser Studie unterschied. Für diesen Prädiktor wurde in der ROC-Analyse eine AUC von 0.73 ermittelt. Ein Anteil am altersadjustiert-normwertigen, relativen CFS < 53.4% prognostizierte das Versterben mit einer Spezifität von 97% [KI 84 – 99%] und einer Sensitivität von 32% [KI 22-45%] (PPW = 95%, FPR =3%).

4.4.2 Interpretation der Ergebnisse und Beurteilung im Kontext zur Literatur

Trotz der Einführung der CPR und weitreichender Entwicklungen in der Intensivmedizin ist ein HKS weiterhin mit einer großen Mortalität assoziiert (Kouwenhoven et al. 1960, Wiklund 1965). Die hypoxisch-ischämische Hirnschädigung bleibt eine führende Ursache des Todes dieser Patienten, innerhalb des post-cardiac-arrest-syndrome (Dragancea et al. 2013, Oddo et Rossetti 2011). Dabei kann bei bis zu 10% dieser Patienten, in den Tagen nach HKS, ein Hirntod eintreten (Taccone et al. 2014). Im Jahr 2015 war die hypoxisch-ischämische Hirnschädigung die zweithäufigste Ursache hirntoter Organspender in Deutschland (15.7%). Bei primärer oder sekundärer Hirnschädigung mit infauster Prognose ist eine Organspende grundsätzlich zu erwägen. Die frühzeitige Erkennung einer solchen könnte eine frühe und rechtzeitige Kontaktaufnahme mit einem Transplantationsbeauftragten oder der DSO ermöglichen. Insbesondere kleinere Kliniken, mit weniger Erfahrung auf dem Gebiet der Hirntoddiagnostik und Organspende, könnten somit wahrscheinlich noch besser von der Hilfestellung bei medizinischen und rechtlichen Fragen und der Unterstützung in der Angehörigenberatung durch erfahrenes medizinisches Personal profitieren.

Ein cCT-Scan vermag zusätzliche Hinweise auf schwerste, irreversible Hirnschädigungen bei Patienten zu liefern, für welche die Durchführung einer Hirntoddiagnostik in Erwägung gezogen wird (Taccone et al. 2014). Es bestünde die Möglichkeit einer additiven Nutzung zur Feststellung des Hirntods. Wenigstens aber könnte eine erhöhte Sensibilität für das Eintreten eines Hirntodes sowie eine frühzeitigere Ermittlung potentieller Organspender gefördert

werden. Die Assoziation des Kontrastverhältnisses im cCT-Scan als indirektes Zeichen eines Hirnödems und dem neurologischen Outcome von Patienten nach HKS, wurde in der Literatur bereits bestätigt. Zusätzlich untersuchte diese Arbeit eine flächenbasierte, direktere Methode der Erfassung eines Hirnödems. Dabei erwiesen sich die untersuchten CT-Parameter GWR-BG1 (PUT/PCI) und altersadjustierter, relativer-CFS als geeignete Prädiktoren der Mortalität. Weiterhin zeigte sich eine Überlegenheit der Kombination dieser, in einer bivariaten Prognose des Versterbens, mit einer Spezifität von 97% und einer Sensitivität von 44%. Aus der Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit scheint eine oben beschriebene Eignung und additive Verwendung des cCT-Scans nach HKS durchaus denkbar.

Bisher stand die Prognose der Mortalität, basierend auf der definierter Interessensregionen, im frühen cCT-Scan nach HKS, nur selten im Fokus (Torbey et al. 2000, Metter et al. 2011). Torbey et al. ermittelten eine GWR der Regionen NC zu PCI < 1.2 als 100% spezifisch für die Vorhersage der Mortalität, jedoch untersuchte er ein sehr kleines Patientenkollektiv ($N = 25$).

Metter et al. ermittelten in einer großen, retrospektiven Studie eine $GWR-AV < 1.20$ als stärksten Prädiktor des Versterbens mit einer Sensitivität von 36% bei 98% Spezifität ($AUC = 0.72$, $FPR = 2/58$) (Metter et al. 2011). In der vorliegenden Untersuchung konnte für die identische GWR eine vergleichbar starke, prognostische Leistung ermittelt werden ($AUC = 0.71$). Jedoch hätte die Anwendung des von den Untersuchern vorgeschlagenen Cut-off-Werts auf unser Patientenkollektiv zu einer 25%-igen Falschprognose geführt ($FPR = 8/32$). Von den acht Überlebenden mit einer $GWR-AV < 1.20$ waren 38% jünger als 55 Lebensjahre ($88\% < 70$ LJ) und erzielten 50% ein Skalenwert von GOS 2, vier Wochen nach dem Ereignis. Der Anteil der Patienten welche mit MTH behandelt wurden, war in beiden Studien ähnlich groß. Wir ermittelten für GWR-AV einen niedrigeren spezifischen Cut-Off Wert zur Prognose der Mortalität. Ein neuroprotektiver Effekt der MTH sowie ein Alter unter 70 Lebensjahren könnten als prognostisch begünstigende Faktoren gewirkt haben (De Vos et al. 1999).

Abschließend kann dennoch keine endgültige Aussage darüber getroffen werden, warum für unser Patientenkollektiv ein deutlich geringerer Cut-off-Wert zur spezifischen Diskrimination nötig war. Hier wird beispielhaft die Schwierigkeit der Festlegung eines einheitlichen Cut-Off Werts für die Praxis deutlich, zumal die Vergleichbarkeit beider Untersuchungen hinreichend eingeschränkt sein dürfte. Zwar untersuchten beide Arbeiten die Prognose der Mortalität, jedoch sah das Studienprotokoll von Metter et al. ein vergleichsweise kleines, maximales Ereignis-CT-Intervall von 24 Stunden vor, in 67% der Fälle wurde der cCT-Scan sogar in den ersten 6 Stunden nach dem Ereignis durchgeführt (Metter et al 2011). Eine zeitliche Dynamik

mit tendenziell geringeren GWR-Werten bei zunehmendem Ereignis-CT-Intervall wurde bereits in der Literatur berichtet und auch in unserer Analyse beobachtet (Gentsch et al. 2014, Sonnenberg 2015). Dieser Faktor könnte ursächlich zum vergleichsweise geringeren spezifischen Cut-Off-Wert der Prognose des Versterbens, in unserer Studie, beigetragen haben.

Metter et al. beobachteten die Tendenz der kortikalen GWR-AV zu vergleichsweise kleineren, mittleren Werten und schlossen aus ihren Resultaten auf eine größere Anfälligkeit des Cerebrums für ein Hirnödem und auf die Überlegenheit von GWR-AV aufgrund des mittelnden Effekts auf regionale Dichteunterschiede (Metter et al. 2011). Die Ergebnisse unserer Arbeit hingegen zeigen zwar eine ebenbürtige prognostische Leistung des Dichteverhältnisses subkortikaler Messregionen (GWR-BG) und der Kombination kortikal-subkortikaler Interessensgebiete (GWR-AV) für das Versterben, jedoch zeichnete sich GWR-BG1 zusätzlich als sensitivster spezifischer Prädiktor der Mortalität aus. In der Folge gelangten wir zu dem Schluss, eines vermutlich größeren Effekts des Hirnödems auf subkortikale Strukturen. Untermuert wurde dies von tendenziell kleineren mittleren Werten der subkortikalen Gray-White-Matter Ratio. Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Beobachtungen könnte sowohl in der selektiven Vulnerabilität, als auch in der Gefäßversorgung kortikaler und subkortikaler Hirnregionen begründet liegen.

Eine frühe selektive Vulnerabilität der grauen Substanz nach globaler Ischämie ist bekannt (Kjos et al. 1983). Das Putamen und Globus pallidum sind besonders reich an Mitochondrien, Gefäßversorgung, Neurotransmittern und anderen Mediatoren. Der hohe Metabolismus und Bedarf an Glukose und Sauerstoff dieser Strukturen führt zu einer starken Anfälligkeit für fokale und globale metabolische Störungen, etwa für globale Hypoxien/ Hypoxämien (Finelli et al. 2003). Die Gefäßversorgung des Kortex erfolgt über mehrere große Hirnarterien und deren netzartiges Anastomosengeflecht. Die Perfusion subkortikaler und paraventrikulärer Strukturen wird realisiert durch wenige, lange, penetrierende Äste basaler Arterien sowie medulläre Äste der kortex-versorgenden Gefäße. Zwischen den Endarterien dieser Stromgebiete bilden sich arterio-venöse Wasserscheiden, beispielsweise zwischen Putamen und Inselkortex. Die subkortikale, periventrikuläre Durchblutungszone ist folglich besonders anfällig für Verringerungen des zerebralen Blutflusses, wie etwa bei Herz-Kreislaufstillstand (Chimowitz et al. 1989, Kautzky et al. 2013). Die venösen Wasserscheiden könnten zudem die Ausbildung medullärer Venenthrombosen begünstigen. Diese wiederum vermitteln den Eindruck einer dichteren weißen Substanz. Die genannten anatomischen und physiologischen Besonderheiten würden zur Entstehung und Schwere eines Hirnödems in den subkortikalen

paraventrikulären Strukturen beitragen, insbesondere im Bereich des Putamen und der Capsula interna.

Das Auftreten eines reduzierten CFS im cCT-Scan, als Ausdruck einer raumfordernden Hirngewebeschwellung, im Rahmen eines diffusen Hirnödems, wurde bereits in früheren Arbeiten als signifikant mit dem Versterben und einem schlechten Outcome assoziiert, berichtet (Starling et al. 2015, Morimoto et al. 1993, Gentsch et al. 2015). Starling et al., ermittelten in einer Studie mit 78 unter 18-Jährigen nach OHCA bei 93% bzw. 100% der Verstorbenen ($n = 14$) eine Reduktion der basalen Zisternen bzw. der Sulci im frühen cCT-Scan (Broder 2011). Die bisher vorherrschende visuelle, stärker untersucherabhängige Beurteilung lieferte jedoch inkonsistente Ergebnisse bezüglich einer konkreten prognostischen Leistung (Starling et al. 2015, Gentsch et al. 2015). Unsere Ergebnisse zeigen deutlich eine signifikante Assoziation des, mittels der eingangs geschilderten Methodik erfassten, altersadjustierten, relativen-CFS mit der Mortalität im zugrundeliegenden Studienkollektiv. Im Vergleich zur GWR, erzielte diese Methode zudem eine diskret bessere gesamt-prognostische Leistung für das Versterben (GWR-BG1, AUC = 0.7; altersadjustierter, relativer-CFS, AUC = 0,73).

Abschließend konnte eine Überlegenheit der bivariaten Prognose des Versterbens, beruhend auf der Kombination der CT-Parameter GWR-BG1 (PUT/PCI) und dem altersadjustierten, relativen-CFS, verglichen mit der prognostischen Leistung der Einzelprädiktoren für sich und im direkten Vergleich mit der von früheren Arbeiten berichteten prognostischen Vorhersagefähigkeit der GWR, aufgezeigt werden (Metter et al. 2011, Torbey et al. 2000).

4.5 Prognose eines schlechten Outcome anhand erhobener CT-Parameter

4.5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die mittels einer bivariaten Prognose errechnete Eintrittswahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome's (GOS1+2) in dieser Studie, basierend auf der Kombination der GWR subkortikaler Interessensregionen (GWR-BG-SUM) und des altersadjustierten relativen-CFS, wies in der ROC-Analyse eine AUC = 0.82 auf. Jene Eintrittswahrscheinlichkeit > 95% sagte ein schlechtes Outcome mit einer Spezifität von 94% [KI 73-99%] und einer Sensitivität von 34% [KI 24 – 45%] voraus (PPW = 96.2%, NPW = 33.8%, FPR = 1/17 oder 6%). Eine Zunahme der GWR um eine Standardabweichung senkte die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcome um 58.5%, währenddessen die Zunahme des altersadjustierten relativen Hirnödems um eine Standardabweichung die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome um 57.3% reduzierte.

Bezüglich der Einzelprädiktoren zeigte unsere Untersuchung eine signifikante Unterscheidung zwischen den Outcome-Gruppen schlechtes und gutes Outcome anhand der GWR definierter Interessensregionen auf. Die höchste prognostische Leistung wurde dabei für den Dichtequotienten ermittelt, welcher alle relevanten subkortikalen Strukturen (GWR-BG-SUM) berücksichtigte. Eine GWR-BG-SUM < 1.73 prognostizierte ein schlechtes Outcome mit einer Sensitivität von 40% [KI 29 – 51%] und einer Spezifität von 100% [KI 82 – 100%] (NPW = 27.4%) und erzielte eine AUC = 0.72 in der ROC-Analyse.

Weiterhin wurde eine signifikante Assoziation zwischen einem schlechten neurologischen Outcome und der in dieser Studie beschriebenen Methode zur Quantifizierung eines globalen Hirnödems im cCT-Scan, als altersadjustierter relativer-CFS, nachgewiesen. In der ROC-Analyse erzielte dieser Prädiktor eine AUC = 0.8. Ein Anteil am altersadjustiert-normwertigen CFS $< 53.5\%$ prognostizierte ein schlechtes Outcome mit einer Spezifität von 100% [KI 82 – 100%] und einer Sensitivität von 27% [KI 18-38%] (NPW= 24%).

4.5.2 Interpretation der Ergebnisse und Beurteilung im Kontext zur Literatur

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, als ernst zu nehmende Komplikation eines HKS, kann sich mit persistierenden, schweren neurologischen Defiziten präsentieren und stellt so häufig einen führenden, limitierenden Faktor des Outcome's dieser Patienten dar (Dragancea et al. 2013, Oddo et Rosetti 2011). Der Anteil jener, welche das Bewusstsein nicht unmittelbar nach der Wiederherstellung des Spontankreislaufs wiedererlangen, in einen vegetativen Satus übergreifen und in der Folge versterben beträgt bis zu 80% (Laver et al. 2004, Marion 2009, Hamann 2012).

Viele der Studien zur Outcome-Prognose nach HKS mittels eines cCT-Scans definierten Beschwerdefreiheit und funktionelle Unabhängigkeit sowie leichte bis moderate, neurologische Beeinträchtigungen, bei gegebener Teilhabe am Arbeitsleben, als „gutes Outcome“ (CPC 1+2). Neuere Studien zur Lebensqualität funktionell schwer beeinträchtigter Menschen zeigen jedoch, dass auch diese Patienten eine hohe Lebensqualität empfinden können. So berichteten einige Untersuchungen eine subjektive Lebensqualität von Studienteilnehmern, etwa mit Locked-in Syndrom, häufig vergleichbar mit jener gesunder Kontrollprobanden gleichen Alters oder anderer chronisch Kranker ohne schwere Behinderung (Lule et al. 2009). Die von Lule et al. präsentierten Daten implizieren eine hinreichende Fragwürdigkeit der in früheren Prognosestudien üblichen Klassifikation eines wachen Patienten mit schweren funktionellen

oder kognitiven Beeinträchtigungen (CPC 3) als „schlechtes Outcome“ (CPC 3-5) (Gentsch et al. 2015, Scheel et al. 2013, Wu et al. 2011, Lee et al. 2013, Christia et al. 2014).

In dieser retrospektiven Analyse wurde deshalb die Kategorie „schlechtes Outcome“ für verstorbene Patienten sowie Patienten im vegetativen Status verwendet (GOS 1+2, $n = 91$). Bis dato gab es nur wenige andere Studien zur Outcome-Prognose anhand von cCT-Parametern, welche dieser Definition eines schlechten Outcome's folgten (Choi et al. 2008, Yamamura et al. 2013). Zusätzlich arbeiteten diese mit einem vergleichsweise kleinen Studienkollektiv. Choi et al. etwa untersuchten ein Studienkollektiv von 28 Patienten und Yamamura et al. analysierten die cCT-Scans von 58 Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand. Das unserer Erhebung zugrunde liegende Studienkollektiv hingegen umfasste 91 Patienten nach HKS.

Neben einer signifikanten Assoziation der Einzelparameter dieser Erhebung mit einem schlechten Outcome nach HKS, stellten unsere Resultate insbesondere eine prognostische Überlegenheit der Kombination dieser Parameter (GWR-BG-SUM, altersadj. relativer-CFS) zu einer bivariaten Prognose heraus. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch andere Untersucher, wenngleich diese radiologische Prädiktoren mit biochemischen oder klinischen Parametern kombinierten (Lee et al. 2013, Wu et al. 2011, Scheel et al. 2013). Die Hypothese eines Zugewinns an prognostischer Leistung durch eine Kombination der von uns untersuchten CT-Parameter, konnte in dieser Arbeit somit bestätigt werden.

Ein weiterer zentraler Gegenstand war die Subanalyse der genannten Einzelparameter, bezüglich deren prognostischer Vorhersagekraft. Insbesondere die GWR-Methode fand in einer Reihe früherer Studien Anwendung und ihre prädiktive Eignung zur Vorhersage des neurologischen Outcome von Patienten nach HKS wurde bereits mehrfach validiert (Scheel et al. 2013, Metter et al. 2011, Gentsch et al. 2015, Torbey et al. 2000). Dennoch gestaltet sich die Etablierung eines präzisen GWR Cut-Off-Werts in der klinischen Praxis schwierig (Christia et al. 2014, Hamann 2012). Die eingeschränkte Vergleichbarkeit bereits vorhandener Prognosestudien, welche nicht zuletzt der inkonsistenten Definition eines schlechten Outcome's nach HKS geschuldet ist, schien uns ein bedeutender limitierender Faktor dieses Prozesses zu sein.

Choi et al. arbeiteten auch nach der von uns verwendeten Definition eines schlechten Outcome's, sodass deren Arbeit vergleichend herangezogen werden kann (Choi et al. 2008). Sie ermittelten eine prädiktive Eignung der GWR (PUT/ cCC) und berichteten diesbezüglich einen Cut-Off Wert < 1.2 als 100% spezifisch und 63% sensitiv für die Prognose eines schlechten Outcome's (AUC = 0.95). Die hohe prognostische Leistung der von diesen Untersuchern

erhobenen GWR sowie des berichteten Cut-Off-Werts ließ sich in unserem Studienkollektiv nicht reproduzieren und zeigte lediglich eine moderat Eignung zur Prognose mit einer FPR von 12% (SENS = 40%, AUC = 0.7). In der Anwendung auf unser Patientenkollektiv war ein niedrigerer Cut-Off Wert nötig (< 1.15), um eine spezifische Vorhersage eines schlechten Outcome's (GOS1+2) zu erzielen (SPEZ = 100%, SENS = 29%). Die Ergebnisse von Choi et al. müssen vor dem Hintergrund einer vergleichsweise kleinen Stichprobe ($n = 28$) kritisch beurteilt und das daraus resultierende Risiko einer Überschätzung der Vorhersagekraft berücksichtigt werden. Unsere Resultate scheinen sich insgesamt besser in Beobachtungen einiger anderer Arbeiten einzufügen, welche niedrigere GWR Cut-Off Werte zur spezifischen Prognose eines schlechten Outcome's nach HKS vorschlugen, etwa einen Cut-Off Wert von 1.11 (Gentsch et al. 2015), 1.14 (Kim et al. 2014) oder 1.16 (Scheel et al. 2013).

Frühere Studien berichteten zudem häufig entweder die Eignung einer subkortikalen GWR oder der kortikal-subkortikalen GWR (GWR-AV) zur Prognose eines schlechten Outcome's. In der Ergebnisschau dieser vergleichenden Untersuchung, welche die genannten Dichtequotienten und eine Reihe weiterer berücksichtigte, ließ sich eine mindestens ebenbürtige, prognostischen Leistung der GWR subkortikaler Strukturen zur Vorhersage eines schlechten Outcome's nach HKS ermitteln. Dabei erwies sich die kombinierte GWR aller basal-subkortikaler Strukturen (GWR-BG-SUM) als sensitivster, spezifischer Prädiktor jenes Outcome's mit einem Cut-off Wert von 1.73. Auch eine andere Studie beschrieb kürzlich eine reduzierte Messmethode, begrenzt auf die Regionen Putamen und posteriore Capsula interna, als prognostisch gleichwertig, verglichen mit der konventionellen, aufwendigeren Methode (Gentsch et al. 2015). Diese Beobachtungen könnten kausal mit der bereits erläuterten hohen Vulnerabilität der subkortikalen Strukturen verknüpft sein.

Die Untersuchung des prognostischen Potentials eines, mittels der eingangs geschilderten Methodik erfassten, altersadjustierten relativen-CFS im cCT-Scan, ergab eine signifikante Assoziation dieses Prädiktors mit einem schlechten Outcome. Diese Beobachtung bestätigte Ergebnisse früherer Studien, welche jedoch durch eine subjektiv-visuelle Beurteilung des Schweregrades verdrängter extraventrikulärer und komprimierter ventrikulärer Liquorräume, auf ein schlechtes Outcome schlossen (Morimoto et al. 1993, Gentsch et al. 2015, Starling et al. 2015). Hinsichtlich der prognostischen Vorhersagekraft konnte, mit der Erhebung des altersadjustierten relativen-CFS, ein Zugewinn an prognostischer Leistung, im Vergleich zur etablierten Gray-White-Matter Ratio, erzielt werden.

4.6 Sekundäre Endpunkte

Einige der zur Hinführung auf die bereits erläuterten primären Endpunkte, durchgeführten Nebenbetrachtungen lieferten ebenfalls relevante Ergebnisse.

So berichteten neuere Studien zur Prognoseabschätzung mittels der Gray-White-Matter Ratio einen möglicherweise relevanten Zusammenhang zwischen der prognostischen Güte eines ermittelten GWR Cut-off Werts und dem Zeitpunkt der cCT-Untersuchung (Sonnenberg 2015, Scheel et al. 2013, Wu et al. 2011). Etwa beobachteten Gentsch et al. tendenziell niedrigere GWR-Werte mit zunehmendem Ereignis-CT-Intervall und schlossen aus diesen Ergebnissen auf eine steigende Sensitivität eines ermittelten Cut-off Werts, als Resultat dieser zeitlichen Dynamik (Gentsch et al. 2015). Wu et al. beobachteten signifikant niedrigere GWR-Werte (PUT/PCI) in cCT-Scans 24-72 Stunden nach HKS, verglichen mit jenen Scans, welche in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis durchgeführt wurden. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Beobachtungen. Bei einem Ereignis-CT-Intervall zwischen 24-72 Stunden konnte ein signifikanter Unterschied der diesbezüglich untersuchten GWR-BG1 (PUT/PCI), zwischen Patienten guten (GOS3-5) und schlechten Outcome's (GOS1+2), bewiesen werden, im Gegensatz zu einem Ereignis-CT-Intervall bis 24 Stunden. Zusätzlich ging ein längeres Zeitintervall mit signifikant niedrigeren Werten für die erhobene GWR einher.

Eine Abhängigkeit der prognostischen Sicherheit der GWR - Methode vom Zeitpunkt der Bestimmung wird zusätzlich von pathophysiologischen Aspekten unterstützt. Etwa entwickelt sich ein postischämisches Hirnödem häufig über mehrere Stunden und erreicht sein endgültiges Ausmaß oft erst nach 2-3 Tagen (O'Brien 1979). Ein zunehmendes Ödem resultiert in einer stärkeren Kontrastveränderung im cCT-Scan (siehe Kapitel 4.3), welche wiederum zu einer Steigerung der Sensitivität der GWR-Methode beiträgt. Eine steigende prognostische Sicherheit eines Ereignis-CT-Intervalls nahe am pathophysiologischen Fenster zwischen 48-72 Stunden erscheint daher kausal plausibel. Zusätzliche Studien mit dem Ziel der Untersuchung dieser zeitlichen Dynamik sind jedoch nötig um diese Folgerungen zu verifizieren. Hierfür wäre ein Studiendesign mit festgelegten Zeitpunkten des cCT-Scans nach Herz-Kreislaufstillstand zielführend notwendig

Zudem erfolgte eine Untersuchung der erhobenen GWR - Werte bezüglich einer relevanten Einflussnahme durch das Patientenalter. Diese ergab tendenziell keine oder eine nur sehr schwache, nicht signifikante Korrelation. Frühere, allerdings MRT-basierte, Arbeiten hatten einen bedeutsamen Einfluss des Alters auf die Dichte grauer und weißer Hirnsubstanz gesunder Erwachsener und Personen ohne zerebrale Erkrankungen, berichtet (Breteler et al. 1994, Van

Swieten et al. 1991). Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass altersphysiologische Dichteentwicklungen durch die, mit einer globalen Ischämie bei HKS einhergehenden, pathophysiologischen Dichteveränderung nachhaltig maskiert werden könnten und in der Folge mittels cCT-Scan nicht länger detektierbar sind. Eine Ausnahme jedoch bildete die GWR der Interessensregion caput Corporis callosi. Hier zeigte sich ein schwacher, jedoch signifikanter Zusammenhang mit dem Patientenalter. Kausal hierfür könnte eine erhöhte Vulnerabilität dieser Region für die altersabhängige Degeneration sein. Dies zeigte beispielsweise eine Untersuchung von Hou et al., in welcher die Untersuchung von 21 menschlichen Gehirnen, post mortem, eine maßgebliche Vulnerabilität des anterioren Corpus callosum für altersabhängige Degenerationen ergab, insbesondere durch eine Reduktion der Faserdichte und – anzahl (Hou et al., 2012).

In Notwendigkeit einer thematischen und inhaltlichen Begrenzung dieser Dissertation, war der Einfluss des Einsatzes milder therapeutischer Hypothermie (MTH) auf die untersuchten CT-Parameter und das neurologische Outcome keine Kernfrage dieser Arbeit. In der Folge wurde dieser Sachverhalt lediglich im Rahmen der Analyse möglicher Störfaktoren untersucht. Hier zeigte sich kein relevanter Zusammenhang zwischen der GWR, sowie dem altersadjustierten relativen-CFS und dem Einsatz von MTH nach HKS. Im Studienkollektiv betrug der Anteil an Patienten mit MTH 52%. Diese Resultate sollten mit der nötigen Zurückhaltung beurteilt werden. Eine neuerliche Untersuchung der Daten unter dem Aspekt der Auswirkung milder therapeutischer Hypothermie auf das neurologische Outcome ist nötig, um eine valide Aussage treffen zu können.

Drei von 91 Patienten des Fallkollektivs wiesen vier Wochen nach HKS nur leichte bis keine neurologischen Beeinträchtigungen (GOS = 3) auf. In unseren Analysen zeigten jene Patienten tendenziell geringere GWR-Werte, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (n=43). Ähnliches wurde bezüglich des mittleren altersadjustierten, relativen-CFS dieser Patienten ermittelt, welcher sich ebenfalls, im Trend, vergleichsweise verringert zeigte. Wir interpretierten diese Ergebnisse vor dem Hintergrund einer stark divergierenden Stichprobengröße. In der Zusammenschau scheinen dennoch, zumindest transient, im kranialen CT-Scan objektivierbare Unterschiede verglichen mit gesunden Personen zu existieren, trotz klinisch leichter oder kaum vorhandener neurologischer Beeinträchtigung nach HKS.

Insgesamt sprechen unsere Ergebnisse, welche erneut eine gute prognostische Leistung von ausgewählten cCT-Parametern aufzeigten, für die CT-Untersuchung als geeignetes und vielversprechendes, bildgebendes Verfahren zur frühen Outcome-Prognose nach HKS. Auch

für die MRT-Diagnostik in DWI- und Flair-Technik berichteten Studien vielversprechende Beobachtungen. Etwa konnte Wijmann et al. für die Quantifizierung einer Läsion nach HKS mittels einer ADC-Absenkung im MRT-Scan, eine Sicherheit ermitteln, welche der Prognostik basierend auf ausschließlich klinischen Parametern ebenbürtig war (Wijmann et al. 2009). Im Vergleich zur CT- weist die MRT-Diagnostik jedoch relevante Nachteile auf. Zwar nimmt die Verfügbarkeit der MRT-Geräte stetig zu, allerdings wirken sich eine deutlich längere Untersuchungsdauer bei schwer kranken Patienten, für welche zudem während der Prozedur konstant eine aufwendige intensiv- und gerätemedizinische Versorgung vorgehalten werden muss, auch heute noch limitierend auf die klinische Praktikabilität dieses Verfahrens aus.

4.7 Limitationen

Dem retrospektiven Charakter dieser Untersuchung war es geschuldet, dass ausschließlich jene Patienten nach dem Ereignis Herz-Kreislaufstillstand und CPR untersucht werden konnten, welche auch einen cCT-Scan erhielten. Die Indikationsstellung lag im Ermessen des behandelnden Arztes und erfolgte vorrangig bei unklarer Genese des HKS oder wenn, bei persistierenden neurologischen Defiziten, das Vorliegen einer intrakraniellen Ursache oder Komplikation vermutet wurde. Hingegen erhielten Patienten, welche unmittelbar nach ROSC das Bewusstsein wiedererlangten und keine neurologischen Auffälligkeiten zeigten, nicht zwangsläufig auch einen cCT-Scan innerhalb der ersten 72h. Dies könnte den vergleichsweise geringen Anteil an Patienten mit gutem Outcome (GOS3-5) in dem zu Grunde liegenden Studienkollektiv mitverursachen. Eine Limitation unserer Arbeit besteht somit in einer Selektionsbias, weshalb die von uns präsentierten Ergebnisse nur unter einem gewissen Vorbehalt auf die Gesamtpopulation an Patienten nach HKS bezogen werden können. Heutige Leitlinien empfehlen die Durchführung einer cCT-Untersuchung bei Klinikaufnahme, vor oder nach einer Koronarangiografie, aus den oben genannten Gründen, jedoch spätestens am ersten oder zweiten Tag nach dem Ereignis (Nolan et al. 2015). So könnte eine zukünftige, insbesondere prospektiv angelegte Studie eine geringere Selektionsbias aufweisen.

In der Folge resultierte eine, nicht unerhebliche, Varianz des Zeitpunktes der CT-Untersuchung im Studienkollektiv, innerhalb eines Ereignis-CT-Intervalls von maximal 72 Stunden. Wie bereits geschildert, wurde in einigen früheren Arbeiten eine zeitliche Dynamik, insbesondere der Dichteveränderungen nach HKS, beschrieben (Gentsch et al. 2015, Wu et al. 2011). Bezugnehmend auf unsere Ergebnisse schlossen wir, die Beobachtungen anderer Untersucher untermauernd, auf eine zeitliche Abhängigkeit der prognostischen Güte der Gray-White-Matter

Ratio. Vor diesem Hintergrund sollten folglich die präsentierten Kriterien, insbesondere die Sensitivität der Outcome-Prognosen, zunächst nur unter Vorbehalt gewertet und als Mittelung verstanden werden. Mittels einer prospektiven Untersuchung, mit mehreren definierten Zeitpunkten der Durchführung eines CT-Scans, bestünde die Möglichkeit einer Analyse der zugrunde liegenden zeitlichen Dynamik, mit dem Ziel den Störeinfluss des Zeitfaktors für kommende Erhebungen zu reduzieren bzw. zu eliminieren.

Die behandelnden Kliniker verfügten über alle uns bekannten klinischen Daten der Patienten dieser Studie. Die Befunde elektrophysiologischer und biochemischer Untersuchungen waren ihnen zugänglich. Es erfolgte außerdem eine Befundmitteilung über visuell beurteilte Veränderungen und Auffälligkeiten im cCT-Scan durch den zuständigen Radiologen. Den behandelnden Ärzten lagen zu keinem Zeitpunkt die in dieser Arbeit erhobenen, quantitativen Parameter zur Outcome-Beurteilung vor. Dennoch kann eine Einflussnahme auf klinische und therapeutische Entscheidungen, durch die oben genannten Befunde, nicht ausgeschlossen werden. Eine daraus resultierende Limitation intensivmedizinischer oder lebenserhaltender, therapeutischer Maßnahmen, in den ersten Tagen nach HKS, hätte somit eine self-fulfilling prophecy zur Folge. Dieses Problem ist eine bekannte Limitation von Outcome-Prognosestudien, so auch der unseren.

Nicht zu vernachlässigen ist außerdem die Chance einer unerwarteten, späten Erholung einzelner Individuen, trotz ausgeprägter Veränderungen im cCT-Scan und einer entsprechenden Outcome-Prognose. Obgleich die von uns vorgeschlagene Beurteilung individuell arbeitet und auf objektiv erfassbaren CT-Parametern basiert, verbleibt daher eine Restunsicherheit der ermittelten Vorhersage.

Eine methodische Limitation dieser Studie liegt darin begründet, dass die Messwerterhebung durch lediglich einen Untersucher erfolgte. Somit kann keine Aussage zur Interrater-Reliabilität getroffen werden. In der Arbeit von Gentsch et al. erfolgte die Platzierung der ROI durch zwei verschiedene Rater (Gentsch et al. 2015). Hier zeigte sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit ermittelter GWR-Werte ($ICC > 0.8$). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Christia et al., welche eine gute Interrater-Korrelation der Messergebnisse dreier Untersucher (Internist, Notfallmediziner, Radiologe, $ICC > 0.7$) berichteten (Christia et al. 2014). Bei einer ähnlichen Messmethodik vermuten wir ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit der Messdaten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit liegt diesbezüglich jedoch keine abschließende Sicherheit vor, weshalb in einer künftigen Untersuchung eine Messwerterhebung durch mindestens zwei unabhängige Rater angestrebt werden sollte.

5 Schlussfolgerungen

Neben der Untersuchung klinischer, biochemischer und neurophysiologischer Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Güte, lieferte die Errungenschaft der Computertomografie in den 1970-er Jahren das Potential für neue und objektive Methoden zur Outcome-Prognose nach HKS. Insbesondere, da mit der Implementierung der milden therapeutischen Hypothermie in den Leitlinien zur Behandlung nach Herz-Kreislaufstillstand (HKS), die Evaluation und Neubewertung einer Reihe etablierter Richtlinien notwendig wurde.

Obgleich eine Assoziation des Dichteverhältnisses grauer zu weißer Hirnsubstanz (GWR) im cCT-Scan nach HKS mit der Mortalität und einem schlechten Outcome bereits mehrfach validiert wurde, gestaltet sich die Etablierung eines präzisen Cut-off Werts in der klinischen Praxis nach wie vor schwierig. Dies scheint nicht zuletzt inkonsistenten Studiensettings und folglich einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Prognosestudien geschuldet. Problematisch etwa ist der fehlende Konsens bezüglich der Definition eines schlechten Outcome's nach HKS. Wir schlugen dessen Definition als Versterben oder Übergleiten in einen vegetativen Zustand (GOS1-2, CPC4-5) vor und untermauerten die Sinnhaftigkeit dieser Vorgehensweise.

Problematisch sind zudem den Prognosestudien zugrundeliegende, häufig divergierende Ereignis-CT-Intervalle. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch eine zeitliche Dynamik der prognostischen Güte ermittelter GWR Cut-off Werte für die Vorhersage des neurologischen Outcome's nach HKS auf. Die Zusammenschau unserer Ergebnisse lässt die Schlussfolgerung einer höheren Sensitivität der cCT-Untersuchung, durchgeführt in einem zeitlichen Intervall von 24-72 Stunden nach dem Ereignis, verglichen mit einem kürzeren Ereignis-CT-Intervall (< 24h), zu und untermauern damit Berichte anderer Untersucher. Um die Folgerungen zu verifizieren, sind jedoch weitere Analysen der zeitlichen Dynamik nötig, dabei wäre ein Studiendesign mit festgelegten Zeitpunkten des cCT-Scans nach HKS zielführend notwendig.

Während eine Reihe früherer Prognosestudien vorrangig die mittlere GWR kortikal-subkortikaler Regionen (GWR-AV) als geeigneten Outcome-Prädiktor präsentierten, konnten wir aufzeigen, dass die GWR der Strukturen der Basalganglienebene (GWR-BG1, GWR-BG-SUM), bezüglich aller Endpunkte dieser Arbeit, mindestens gleichwertige Ergebnisse lieferte. Eine Beschränkung der Dichtemessung auf die Basalganglienebene wäre praktikabler und könnte zu einer besseren Integration der Untersuchungen in den klinischen Alltag beitragen.

Die in dieser Arbeit neu beschriebene Methode zur Quantifizierung des globalen Hirnödems nach HKS qualifizierte sich als geeigneter Prädiktor des neurologischen Outcome's und stellt somit ein potentiell nützliches, zusätzliches Verfahren zur Outcome-Prognose dar. Vorteilhaft ist zudem die, verglichen mit der rein visuellen Beurteilung des CFS, größere Unabhängigkeit vom Untersucher und ein moderater technischer Aufwand. Weitere prospektive Studien sind jedoch notwendig, um die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse und somit die Eignung dieser neuen Methode zu bestätigen und zu verifizieren.

Als abschließende Kernaussage dieser Studie zeichnete sich sowohl bezüglich der Prognose des Versterbens, als auch der Vorhersage eines schlechten Outcome's, ein Zugewinn an prognostischer Güte ab, durch die bivariate Prognose, basierend auf der Kombination der untersuchten cCT-Parameter (GWR, relativer-CFS). Dem damit einhergehenden größeren zeitlichen Messaufwand würde jedoch mit einer erhöhten Prognosesicherheit sowie der Möglichkeit einer individuellen Vorhersage des Outcome's, basierend auf der Wahrscheinlichkeit seines Eintretens, Rechnung getragen werden.

Die Zusammenschau unserer Ergebnisse, in Verbindung mit Beobachtungen früherer Studien, untermauert, dass ein bestimmter Cut-off Wert nicht die alleinige Basis für die Vorhersage des neurologischen Outcome's nach HKS und einer resultierenden therapeutischen Entscheidungen darstellen sollte. Die Beurteilung von cCT-Scans zur Outcome-Prognose sollte mehr als ein wertvolles Puzzlestück begriffen werden, welches das aus klinischen, biochemischen und physiologischen Prädiktoren gewonnene Gesamtbild zu unterstützen und zu ergänzen vermag.

Für zukünftige Forschungen implizieren wir, dass weitere große, insbesondere prospektive Studien, dringend notwendig wären, um relevante Fortschritte im Prozess der Etablierung der Computertomografie zur frühen Outcome-Prognose zu erzielen. Wünschenswert wären dabei standardisierte Studiensettings, welche eine einheitliche Definition eines schlechten Outcome's vorsehen und festgelegte Zeitpunkte zur Durchführung der cCT-Untersuchung berücksichtigen. Insbesondere müssen die hier berichteten Ergebnisse und erprobten Methoden zunächst in weiteren, prospektiven Studien validiert werden, bevor sie für klinische Zwecke genutzt oder gar zur Therapiesteuerung herangezogen werden können.

Literaturverzeichnis

1. Aguila A, Funderburk M, Guler A, McNitt S, Hallinan W, Daubert JP, Delehanty JM, Aktas MK. 2010. Clinical predictors of survival in patients treated with therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation*, 81 (12):1621-1626.
2. Ames A, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G. 1968. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol*, 52 (2):437-453.
3. Bassetti C, Scollo-Lavizzari G. 1987. [Value of the EEG in the prognosis of post-anoxic coma following cardiocirculatory arrest]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 18 (2):97-100.
4. Bender R, Ziegler A, Lange S. 2007. [Logistic regression]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1:e33-35.
5. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. 2002. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 346 (8):557-563.
6. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. 2004. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA*, 291 (7):870-879.
7. Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, Bode C, Weber T, Motsch J, Martin E. 1999. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart*, 82 (6):674-679.
8. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, Koelman JH, van Schaik IN, Hijdra A, Horn J. 2009. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology*, 73 (18):1457-1461.
9. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J. 1994. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, 44 (7):1246-1252.
10. Chimowitz MI, Awad IA, Furlan AJ. 1989. Periventricular lesions on MRI. Facts and theories. *Stroke*, 20 (7):963-967.
11. Choi SP, Park HK, Park KN, Kim YM, Ahn KJ, Choi KH, Lee WJ, Jeong SK. 2008. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg Med J*, 25 (10):666-669.
12. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Mariani R, Gunson K, Jui J. 2009. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol*, 54 (22):2006-2011.

13. Cohn AC, Wilson WM, Yan B, Joshi SB, Heily M, Morley P, Maruff P, Grigg LE, Ajani AE. 2004. Analysis of clinical outcomes following in-hospital adult cardiac arrest. *Intern Med J*, 34 (7):398-402.
14. Cooper S, Cade J. 1997. Predicting survival, in-hospital cardiac arrests: resuscitation survival variables and training effectiveness. *Resuscitation*, 35 (1):17-22.
15. Cristia C, Ho ML, Levy S, Andersen LW, Perman SM, Giberson T, Saliccioli JD, Saindon BZ, Cocchi MN, Donnino MW. 2014. The association between a quantitative computed tomography (CT) measurement of cerebral edema and outcomes in post-cardiac arrest-a validation study. *Resuscitation*, 85 (10):1348-1353.
16. Danciu SC, Klein L, Hosseini MM, Ibrahim L, Coyle BW, Kehoe RF. 2004. A predictive model for survival after in-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*, 62 (1):35-42.
17. Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, Valette X, Parienti JJ, Prevost F, Ramakers M, Terzi N, Charbonneau P, du Cheyron D. 2011. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 11:48.
18. Daviaud F, Dumas F, Demars N, Geri G, Bouglé A, Morichau-Beauchant T, Nguyen YL, Bougouin W, Pène F, Charpentier J, Cariou A. 2014. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med*, 40 (6):855-862.
19. de Vos R, Koster RW, De Haan RJ, Oosting H, van der Wouw PA, Lampe-Schoenmaeckers AJ. 1999. In-hospital cardiopulmonary resuscitation: prearrest morbidity and outcome. *Arch Intern Med*, 159 (8):845-850.
20. DeCarli C, Murphy DG, McIntosh AR, Horwitz B. 1994. Discriminant analysis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 51 (11):1088-1089.
21. del Zoppo GJ, Schmid-Schönbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. 1991. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*, 22 (10):1276-1283.
22. Dirnagl U. 1993. Cerebral ischemia: the microcirculation as trigger and target. *Prog Brain Res*, 96:49-65.
23. Dirnagl U, Pulsinelli W. 1990. Autoregulation of cerebral blood flow in experimental focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10 (3):327-336.
24. Dougherty JH, Rawlinson DG, Levy DE, Plum F. 1981. Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology*, 31 (8):991-997.
25. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. 2013. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation*, 84 (3):337-342.

26. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana JP, Cariou A. 2011. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*, 123 (8):877-886.
27. Eckstein M, Stratton SJ, Chan LS. 2005. Cardiac Arrest Resuscitation Evaluation in Los Angeles: CARE-LA. *Ann Emerg Med*, 45 (5):504-509.
28. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, Luepker R, Herlitz J. 2002. The epidemiology of out-of-hospital 'sudden' cardiac arrest. *Resuscitation*, 52 (3):235-245.
29. Farooqui AA, Horrocks LA. 1991. Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 16 (2):171-191.
30. Finelli PF, DiMario FJ. 2003. Diagnostic approach in patients with symmetric imaging lesions of the deep gray nuclei. *Neurologist*, 9 (5):250-261.
31. Froehler MT, Geocadin RG. 2007. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci*, 261 (1-2):118-126.
32. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, Claassen DO, Manno EM, White RD, Bell MR, Rabinstein AA. 2010. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol*, 68 (6):907-914.
33. Gentsch A, Storm C, Leithner C, Schroeder T, Ploner CJ, Hamm B, Wiener E, Scheel M. 2015. Outcome prediction in patients after cardiac arrest: a simplified method for determination of gray-white matter ratio in cranial computed tomography. *Clin Neuroradiol*, 25 (1):49-54.
34. Geocadin RG, Koenig MA, Stevens RD, Peberdy MA. 2006. Intensive care for brain injury after cardiac arrest: therapeutic hypothermia and related neuroprotective strategies. *Crit Care Clin*, 22 (4):619-636; abstract viii.
35. Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, Duffy TE. 1981. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am J Med*, 70 (6):1247-1254.
36. Gisvold S.E., Haraldsteht O. 1989. Pathophysiology of Brain Ischaemia - Possible Therapeutic Targets Nimodipine and central nervous system function: New vistas: Traber J. Gispén W.H., Schattauer Verlag, Stuttgart.
37. Gräsner JT, Wnent J, Seewald S, Neukamm J, Fischer M. 2012. [First aid and trauma management: results from the German resuscitation registry]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 47 (11-12):724-732.
38. Gunn AJ, Thoresen M. 2006. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx*, 3 (2):154-169.
39. Hamann GF, Bender A, Hansen H-C, von Scheidt W, Bühler R, Voller B S1-Leitlinie Hypoxische Enzephalopathie [<https://www.dgn.org/.../2376-11-81-2012-hypoxische-enzephalopathie>].

40. Hatashita S, Hoff JT. 1986. Cortical tissue pressure gradients in early ischemic brain edema. *J Cereb Blood Flow Metab*, 6 (1):1-7.
41. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Böttiger BW, Bossaert L, de Caen AR, Deakin CD, Drajer S, Eigel B, Hickey RW, Jacobs I, Kleinman ME, Kloeck W, Koster RW, Lim SH, Mancini ME, Montgomery WH, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, O'Connor RE, Okada K, Perlman JM, Sayre MR, Shuster M, Soar J, Sunde K, Travers AH, Wyllie J, Zideman D. 2010. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*, 122 (16 Suppl 2):S250-275.
42. Hou J, Pakkenberg B. 2012. Age-related degeneration of corpus callosum in the 90+ years measured with stereology. *Neurobiol Aging*, 33 (5):1009.e1001-1009.
43. Huang KP. 1989. The mechanism of protein kinase C activation. *Trends Neurosci*, 12 (11):425-432.
44. Jennett B, Bond M. 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1 (7905):480-484.
45. Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, Nahed BV, Jones PS, Sun D. 2009. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology (Bethesda)*, 24:257-265.
46. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. 2001. Radiologie : mit 67 Tabellen ; Fragen und Antworten / Kauffmann/Moser/Sauer München ; Jena : Urban und Fischer, 85-93.
47. Kautzky R, Zülch KJ, Wende S, Tänzer A. 2013. *Neuroradiologie: Auf neuropathologischer Grundlage* Springer Verlag, 171-173.
48. Kim H, Kim GD, Yoon BC, Kim K, Kim BJ, Choi Y, Czosnyka M, Oh BM, Kim DJ. 2014. Quantitative analysis of computed tomography images and early detection of cerebral edema for pediatric traumatic brain injury patients: retrospective study. *BMC Med*, 12 (1):186.
49. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. 1983. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR Am J Roentgenol*, 141 (6):1227-1232.
50. Klatzo I. 1967. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*, 26 (1):1-14.
51. Kotchoubey B, Lang S, Bostanov V, Birbaumer N. 2002. Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients. *News Physiol Sci*, 17:38-42.
52. KOUWENHOVEN WB, JUDE JR, KNICKERBOCKER GG. 1960. Closed-chest cardiac massage. *JAMA*, 173:1064-1067.
53. Larsen JM, Ravkilde J. 2012. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 83 (12):1427-1433.

54. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. 2004. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*, 30 (11):2126-2128.
55. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH. 2013. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 84 (10):1387-1392.
56. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. 2010. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology*, 74 (12):965-969.
57. Lulé D, Zickler C, Häcker S, Bruno MA, Demertzi A, Pellas F, Laureys S, Kübler A. 2009. Life can be worth living in locked-in syndrome. *Prog Brain Res*, 177:339-351.
58. Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, Coute RA, McNally BF. 2014. Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 4 (1):21-31.
59. Marion DW. 2009. Coma due to cardiac arrest: prognosis and contemporary treatment. *F1000 Med Rep*, 1.
60. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griep RB. 1999. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg*, 67 (6):1895-1899; discussion 1919-1821.
61. McNally B, Robb R, Mehta M, Vellano K, Valderrama AL, Yoon PW, Sasson C, Crouch A, Perez AB, Merritt R, Kellermann A, Prevention CfDCa. 2011. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance --- Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005--December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ*, 60 (8):1-19.
62. Melloni E, Pontremoli S. 1989. The calpains. *Trends Neurosci*, 12 (11):438-444.
63. Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX, Callaway CW. 2011. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 82 (9):1180-1185.
64. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, Lavonas EJ, Link MS, Neumar RW, Otto CW, Parr M, Shuster M, Sunde K, Peberdy MA, Tang W, Hoek TL, Böttiger BW, Drajer S, Lim SH, Nolan JP, Collaborators ALSC. 2010. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*, 122 (16 Suppl 2):S345-421.
65. Moskowitz MA, Buzzi MG, Sakas DE, Linnik MD. 1989. Pain mechanisms underlying vascular headaches. Progress Report 1989. *Rev Neurol (Paris)*, 145 (3):181-193.
66. Murray CJ, Lopez AD. 1997. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349 (9061):1269-1276.

67. Nagata K, Basugi N, Fukushima T, Tango T, Suzuki I, Kaminuma T, Kurashina S. 1987. A quantitative study of physiological cerebral atrophy with aging. A statistical analysis of the normal range. *Neuroradiology*, 29 (4):327-332.
68. Nedergaard M, Dirnagl U. 2005. Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia*, 50 (4):281-286.
69. Nicotera P, McConkey DJ, Dypbukt JM, Jones DP, Orrenius S. 1989. Ca²⁺-activated mechanisms in cell killing. *Drug Metab Rev*, 20 (2-4):193-201.
70. Nishizawa H, Kudoh I. 1996. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*, 40 (9):1149-1153.
71. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C, (EAPCI) EAfPCI, Group SflS. 2014. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention*, 10 (1):31-37.
72. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. 2015. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*, 95:202-222.
73. O'Brien MD. Ischemic cerebral edema. A review. *Stroke* 1979;10:623-8.
74. Oddo M, Rossetti AO. 2011. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*, 17 (3):254-259.
75. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. 2003. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart*, 89 (8):839-842.
76. Prange HW. 1994. [Pathophysiology, therapy and prognosis of hypoxic-ischemic brain damage]. *Z Kardiol*, 83 Suppl 6:127-134.
77. Püttgen HA, Geocadin R. 2007. Predicting neurological outcome following cardiac arrest. *J Neurol Sci*, 261 (1-2):108-117.
78. PVS M-STFo. 1994. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med*, 330 (21):1499-1508.
79. Ragoschke-Schumm A, Pfeifer R, Marx G, Knoepffler N, Witte OW, Isenmann S. 2007. [Early evaluation of neurological prognosis and therapy after cardiopulmonary resuscitation: current opportunities and clinical implications]. *Nervenarzt*, 78 (8):937-943.
80. Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. 1996. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*, 119 (Pt 5):1763-1774.

81. Ringelstein: E. Bernd, Nabavi: Darius G. *DiSEpDvP, Diagnostik und Therapie*. W. Kohlhammer Verlag, 2007, ISBN 978-3-17-018853-2, S. 20–25. Der ischämische Schlaganfall. Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.
82. Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M, Guyette FX, Callaway CW. 2010. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 81 (9):1128-1132.
83. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. 2009. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology*, 72 (8):744-749.
84. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. 2010. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol*, 67 (3):301-307.
85. Rózsa L, Grote EH, Egan P. 1989. Traumatic brain swelling studied by computerized tomography and densitometry. *Neurosurg Rev*, 12 (2):133-140.
86. Sage JI, Van Uiter RL, Duffy TE. 1984. Early changes in blood brain barrier permeability to small molecules after transient cerebral ischemia. *Stroke*, 15 (1):46-50.
87. Scheel M, Storm C, Gentsch A, Nee J, Luckenbach F, Ploner CJ, Leithner C. 2013. The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 21:23.
88. Siesjö BK. 1981. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1 (2):155-185.
89. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD, Collaborators Aalss. 2015. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 95:100-147.
90. Sonnenberg P. 2015. Untersuchung der Gray-White-Matter Ratio als prognostischer Parameter nach kardiopulmonaler Reanimation und milder therapeutischer Hypothermie [Dissertation] Charité – Universitätsmedizin Berlin, 8-9,38-50.
91. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, Nee J, Krueger A, Jörres A, Storm C. 2010. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care*, 14 (2):R69.
92. Taccone F, Cronberg T, Friberg H, Greer D, Horn J, Oddo M, Scolletta S, Vincent JL. 2014. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care*, 18 (1):202.
93. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, Janata A, Arrich J, Holzer M, Losert H. 2011. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation*, 82 (9):1162-1167.

94. Thömke F. 2013. Assessing prognosis following cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia-a critical discussion of recent studies. *Dtsch Arztebl Int*, 110 (9):137-143.
95. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. 2000. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke*, 31 (9):2163-2167.
96. Urban, D. / Mayerl, J., 2008: Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung (3. Auflage). Wiesbaden: VS Verlag, Kapitel 2-3.
97. van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. 1991. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*, 114 (Pt 2):761-774.
98. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S, Neurology QSSotAAo. 2006. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 67 (2):203-210.
99. Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, Hsia AW, Eynhorn I, Bammer R, Fischbein N, Albers GW, Moseley M. 2009. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol*, 65 (4):394-402.
100. WIKLUND E. 1965. DESIGN OF A RECOVERY ROOM AND INTENSIVE CARE UNIT. *Anesthesiology*, 26:667-674.
101. Wood JH, Kee DB. 1985. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke*, 16 (5):765-772.
102. Wu O, Batista LM, Lima FO, Vangel MG, Furie KL, Greer DM. 2011. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke*, 42 (4):985-992.
103. Xiao F. 2002. Bench to bedside: brain edema and cerebral resuscitation: the present and future. *Acad Emerg Med*, 9 (9):933-946.
104. Yamamura H, Kaga S, Kaneda K, Yamamoto T, Mizobata Y. 2013. Head Computed Tomographic measurement as an early predictor of outcome in hypoxic-ischemic brain damage patients treated with hypothermia therapy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 21:37.
105. Yanagawa Y, Un-no Y, Sakamoto T, Okada Y. 2005. Cerebral density on CT immediately after a successful resuscitation of cardiopulmonary arrest correlates with outcome. *Resuscitation*, 64 (1):97-101.
106. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. 1998. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet*, 352 (9143):1808-1812.

-
107. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ, Group PS. 2006. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*, 66 (1):62-68.
108. Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, Angstwurm M. 2013. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*, 84 (10):1382-1386.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: mein Doktorvater Prof. Dr. Thomas E. Mayer, Prof. Dr. Rüdiger Pfeifer und Dr. Stefan Heymel (Klinik für Innere Medizin I, Jena), Herrn Dr. Thomas Lehmann (IMSID Jena), Herrn Dr. Daniel Güllmar und Günter Jakob,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

Lebenslauf

Michelle Jakob

Geboren: 31.01.1991

Adresse: Torgauer Straße 2, 10829 Berlin

Kontakt: Web: michelle.jakob@gmx.de

Mobil: 0176/57795508

Familienstand: ledig

Studium

Studium der Humanmedizin

10/2009 – 09/2016

Friedrich Schiller Universität Jena

1. Staatsexamen: 09/2011

2. Staatsexamen: 04/2015

3. Staatsexamen: 06/2016

Abschlussnote gesamt: 1,83

Klinische Erfahrungen

Facharztausbildung Innere Medizin

01/2017 – Aktuell

Assistenzärztin Innere Medizin / Kardiologie am
DRK-Klinikum Westend, Berlin

Praktisches Jahr und Famulaturen

12/2015 – 04/2016

PJ-Tertial Innere Medizin, Kantonsspital Luzern, Schweiz

09/2015 – 12/2015

PJ-Tertial Pädiatrie, Hufeland Klinikum Mülhausen/Thür.

05/2015 – 09/2015

PJ-Tertial Chirurgie, DRK-Klinikum Berlin-Köpenick

02/2014 – 03/2014

Famulatur Chirurgie, Padang, Indonesien

03/2013 – 04/2013

Famulatur Neurologie, ÖHK – Mülhausen/Thür

08/2012 – 09/2012

Famulatur Kardiologie, Hufeland Klinikum Bad Langensalza

02/2012 – 03/2012

Famulatur Allgemeinmedizin, Praxis Frau Dr. Kulle, Worbis

Promotion

03/2015 - Aktuell

Titel: „Outcome-Prognose nach Herz-Kreislaufstillstand mittels cCT-
Bestimmung der relativen Gehirndichte und Quantifizierung des
Hirnödems als altersadjustiertes Verhältnis des Liquorraums zum
Hirngewebe.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Sektion Neuroradiologie, Universitätsklinikum Jena
Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas E. Mayer

Kongresse

12/2015	15. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Leipzig
	Abstract/ Posterpräsentation: „Frühe Prognose des neurologischen Outcome nach Herz-Kreislauf-Stillstand und CPR mittels computertomografischer Parameter.“
03/2015	6. Jenaer Neuroradiologie Symposium

Außeruniversitäres Engagement

2012/2013	Organisatorische Funktionen, Leitung und Mitwirkung an der kulturellen Gestaltung des Vorkliniker- und Klinikerballs des Studienjahrgangs Humanmedizin 2009, Jena
10/2011 – 02/2012	Mitarbeit in der Lehrklinik, Tutorin im Institut für Neuroanatomie, FSU Jena

Praktika und Nebenerwerbstätigkeiten

10/2014	Kurzpraktikum Praxis für Gynäkologie, Frau Dr. Fechtel, Jena
09/2014	Kurzpraktikum Klinik für Augenheilkunde, Jena
09/2013 – 01/2015	Studentische Hilfskraft Neurologie / Schlaflabor, Helios Klinikum Erfurt

Sprachkenntnisse

Deutsch	Muttersprache
Englisch	sicher in Wort und Schrift
Französisch	gute Kenntnisse

Schulbildung

08/2007-08/2009	Käthe-Kollwitz-Gymnasium Lengenfeld unterm Stein
08/2001-08/2007	Johann Georg Lingemann Gymnasium Heilbad Heiligenstadt
	Abiturnote 1,0

Interessen und Sonstiges

Interessen	Kulturen und Reisen, Sport, Literatur, Freundschaften pflegen
Sonstiges	Kenntnisse im Umgang mit Orbis, SAP, Word, Excel, SPSS, CPW, OsiriX

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Thomas E. Mayer für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Institut für Neuroanatomie des Universitätsklinikums Jena. Zudem bedanke ich mich bei ihm für die sehr gute Einarbeitung in die Auswertung kranialer CT-Scans und seine stetige Supervision während der Messwerterhebung. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mayer für die gute und zielgerichtete Betreuung während der gesamten Promotionsarbeit, für die stets hilfreiche Unterstützung mit wertvollem und kompetentem Rat.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Rüdiger Pfeifer und Dr. med. Stefan Heymel für die initiale Anregung der Studie, Akquirierung und Bereitstellung der Patientendaten des Fallkollektivs und eine freundliche und konstruktive Zusammenarbeit. Herrn PD Dr. med. Fritzenwanger danke ich für seine Unterstützung bei meiner Posterpräsentation auf dem DIVI-Kongress 2015.

Ich danke Herrn Dr. med. Thomas Lehmann für seinen stets hilfreichen Rat und seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Ich danke außerdem Herrn Dr. Ing. Daniel Güllmar für den Transfer der DICOM-Daten, welcher weiterführende Analysen ermöglichte.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken – der größte Dank gilt dabei meinen Eltern, welche mir mein Medizinstudium ermöglichten und mir stets unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Bedanken möchte ich mich zudem bei meiner Patentante Dr. med. Maria Kulle, für ihre Inspiration zum Arztberuf und für ihren stets wertvollen Rat bei Fragen und Problemen.